Elektrophoretische Veränderungen nach Milzexstirpation bei chirurgischen Erkrankungen

Elli Petersen

1962

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. R. Zenker

Elektrophoretische Veränderungen nach Milzexstirpation bei chirurgischen Erkrankungen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Elli Petersen
aus Flensburg

München 1962

A. Schubert, München 5, Cornelliusstraße 21 · Telefon 221777

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. W. HARTENBACH
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. R. ZENKER
Dekan:	Prof. Dr. A, HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 11.12.1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MEINEM VATER

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. EINLEITUNG 1

II. THEORETISCHER TEIL

A. Die Serumproteine

1. Chemie der Serumproteine 1
2. Definition der Serumproteine 2
3. Protein-Protein-Wechselwirkung 2
4. Methode zur Trennung und Reindarstellung von Serumproteinen 2
5. Die Serumelektrophorese 3
6. Die "freie Elektrophorese" 4
7. Die Zusammensetzung des Serumeiweisses - Normalwerte .. 5
8. Entstehung und Bildung, Speicherung und Stoffwechsel der Serumproteine 5
9. Eiweissstoffwechsel verschiedener Zellarten 7
10. Die Funktionen der Serumproteine 7
    a) Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckes 7
    b) Aufrechterhaltung der Blutreaktion 8
    c) Vehikelfunktion:
        1. der Albumine
        2. spezifischer Globuline: Coeruloplasmin, Transferrin, Lipo- und Glukoproteide 8
    d) Humorale Abwehr:
        1. spezifische durch Antikörper
        2. unspezifische durch das Komplement und das Properdinsystem 11
11. Pathologie des Serumeiweissbildes 14
    a) Einteilung nach Bennhold 14
    b) Dysproteinämien 14
    c) Das Verhalten der einzelnen Fraktionen bei Dysproteinämien 14
        1 a. Die Alpha-Globuline 15
        1 b. Die Beta-Globuline 15
        1 c. Die Gamma-Globuline 15
    d) Elektrophoretische Veränderungen bei Erkrankungen der Milz 16
    e) Die Bedeutung der Elektrophorese für die klinische Diagnostik 16

Seite

12. Die Beziehungen des Eiweissstoffwechsels zur Nebennierenrinde 17
13. Eiweissubstitutionstherapie 18

B. Die Milz
1. Anatomie der Milz 19
2. Histologie 20
a) Die rote Pulpa 20
b) Das Milzparenchym 20
c) Der Übergang der arteriellen in die venöse Blutbahn 20
3. Funktionen der Milz 21
1) Blutbildung 22
2) Blutzerstörung 22
3) Der Einfluss der Milz auf das rote Blutbild 22
4) Abwehrfunktion 23
5) Milz und Tumorwachstum 23
6) Entgiftungsfunktion 24
7) Speicherfunktion 24
8) Hormonale Funktion 24
a) Beziehungen zum Hypophysen-NNR-System
b) Beziehungen zur Funktion der Genitalorgane
c) Der Einfluss der Milz auf das Knochenmark
d) Der Einfluss der Milz auf den Eiweisssstoffwechsel
4. Funktionen der Milz bei einigen Krankheitsgruppen 26
a) Der Einfluss der erkrankten Milz auf das Knochenmark 26
b) Die Rolle der Milz bei den sog. Autoimmunisationskrankheiten 27
5. Indikationen zur Splenektomie 27
A) Indikationen von Seiten der Milz 27
1. Die Wandermilz 27
2. Die Milzruptur 28
B) Hämatologische Indikationen 28
1. Splenektomie bei Erkrankungen des roten Blutbildes 29
a) Der kongenitale hämolytische Ikterus oder die Kugelzellenanämie 29
b) Die erworbene hämolytische Anämie 29
c) Hämolytische Anämie bei kongenitaler oder erworbener Hypogammaglobulinämie 30
d) Aplastische Anämien und Panmyelopathien 30
e) Die Osteomyelosklerosen 31
2. Splenektomie bei Erkrankungen des weissen Blutbildes .. 31

Seite

a) Splenogene Neutropenie 31
b) Zyklische Neutropenie 32
c) Felty-Syndrom 32
3. Erkrankungen des Thrombozytenapparates 32
a) Die akute thrombopenische Purpura 32
b) Der Morbus Werlhofii 33
c) Die symptomatische thrombopenische Purpura 33
C) Milzexstirpation bei Erkrankungen mit portaler Hypertension 34
6. Folgen der Milzexstirpation 34

III. PRAKTISCHER TEIL

1. Methode 35
2. Durchführung der Untersuchungen 35
3. Krankengut 36
4. Besprechung der Gruppen 37
Ia1) Kardia- oder Magenresektion mit Milzentfernung bei ungünstiger Reaktionslage (Maligne) 37
Ia2) Kardia- oder Magenresektion mit Milzentfernung bei günstiger Reaktionslage (Benigne) 37
Ib Milzexstirpation aus verschiedenen Indikationen 37
IIa1) Kardia- oder Magenresektion ohne Milzentfernung bei ungünstiger Reaktionslage (Maligne) 38
IIa2) Kardia- oder Magenresektion ohne Milzentfernung bei günstiger Reaktionslage (Benigne) 38
IIb Patienten nach kleinen operativen Eingriffen 38
5. Besprechung der Ergebnisse 38
a) Gruppe IIb 39
b) Gruppe Ib 39
c) Gegenüberstellung der Gruppen mit Magen- oder Kardiaresektion anhand von Abbildungen 42
A. Gesamteiweiss und Hormonausscheidung 42
1. Maligne: Milz entfernt - Milz belassen (Abb. 1) 42
2. Benigne: Milz entfernt - Milz belassen (Abb. 2) 45
3. Milz entfernt: Maligne - Benigne (Abb. 3) 47
4. Milz belassen: Maligne - Benigne (Abb. 4) 49
B. Gegenüberstellung der Albumine und der Gamma-Globuline und der Summe aus Beta- und Gamma-Globulinen 51
1. Maligne: Milz entfernt und Milz belassen (Abb. 5) 51
2. Benigne: Milz entfernt und Milz belassen (Abb. 6) 53

Seite

3. Milz entfernt: Maligne - Benigne (Abb.7) 55
4. Milz belassen: Maligne - Benigne (Abb.8) 58
C. Alpha-1-Globuline (Abb.9) 60
6. Zusammenfassung 62

IV. LITERATURVERZEICHNIS 67

I. EINLEITUNG

Die Aufgaben der Milz und ihr funktionelles Zusammenwirken mit anderen Mechanismen des Organismus sind noch weitgehendst ungeklärt. Bei einigen Patienten, die wegen Magen- oder Cardia-Carcinom operiert wurden, war es nötig, die Milz mit zu entfernen. Im Rahmen einer Nachuntersuchung wurde nach einem ACTH-Stress anhand der Glukokortikoid-, der 17-Ketosteroid- und der Elektrolytausscheidung im Urin, sowie der Serumelektrolytbestimmung und der Serumelektrophorese, das Verhalten im Vergleich zu anderen Patientengruppen untersucht. Es wird die Aufgabe der vorliegenden Arbeit sein, die Serumeiweissverhältnisse darzustellen.

II. THEORETISCHER TEIL

A. DIE SERUMPROTEINE

1. Chemie der Serumproteine

Die Serumproteine sind Eiweisskörper mit einem Molekulargewicht zwischen 60 000 und 165 000. Sie setzen sich aus Alpha-Aminosäuren zusammen, die durch Peptidbindungen zu langen Ketten vereinigt sind (Primärstruktur). Diese wiederum treten durch Querverbindungen, verschiedenartige Faltung und Assotiation zusammen (Sekundär- und Tertiärstruktur).

Das Eiweiss des menschlichen Organismus setzt sich aus 25 Aminosäuren zusammen, von denen 8 essentiell sind. Schon 20 Aminosäuren bilden $2,4 \times 10^{18}$ isomere Polypeptide, woraus sich die Vielzahl der Kombinationsmöglichkeiten ergibt.

Ihrer Gestalt nach sind die Serumproteine Rotationsellipsoide, lediglich das Lipoproteid hat Kugelgestalt.

Die Reihenfolge der Aminosäuren bestimmt die chemischen Eigenschaften des Proteinmoleküls, die Form (Linear- oder Sphäroprotein) seine mechanischen. Bei einem Molekulargewicht über 60 000 wird die Käuelung der Molekülketten beträchtlich.

Die vielfältige Reaktionsfähigkeit erlangen die Proteinmoleküle durch ihre Seitenketten. Sie haben, wie ihre Grundbausteine, die Aminosäuren, amphoteren Charakter. Je nach der endständigen, reaktionsfähigen Aminosäure sind sie bald wasserlöslich, bald fettlöslich. Die Aminosäuren Asparaginsäure, Glutaminsäure und Oxyglutaminsäure geben dem Proteinmolekül sauren Charakter, Arginin, Histidin und Lysin sind die basische Komponente; Leucin, Valin, Phenylalanin und Isoleucin sind lipophil, während Tyrosin und Serin durch paraständige OH-Gruppen hy-

drophil wirken. Das Albumin ist der einzige Proteintyp, der, entsprechend den Forderungen E. FISCHERS, sich nur aus Aminosäuren zusammensetzt, während die Globuline mit prosthetischen Gruppen ausgestattet sind. Albumin ist auf Grund seiner regelmässigen Baustruktur gut kristallisierbar, während dies mit hochgereinigtem Serumglobulin nur sehr schwer gelingt.

Die verschiedenen Typen der Primärstruktur sind gengebunden (29a). Durch sogenannte Endgruppenbestimmungen nach SANGER liess sich bei einer Reihe tierischer Albumine nachweisen, dass die Artspezifität in der Sequenz der Aminosäuren verankert ist. Für mehrere Fermente und Proteohormone konnte der Nachweis erbracht werden, dass ihre biologische Aktivität auf gewisse Bereiche des Proteinmoleküls beschränkt ist. Ausserdem hat man unterschiedliche Verhältnisse in der Primärstruktur der Gamma-Globuline bei Europäern und Negern gefunden. Schon kleine Änderungen im Nukleinsäuremuster können zu solchen Änderungen der Primärstruktur führen, die Anlass zur Bildung von Autoantikörpern sein können. Gewöhnlich beruht diese Fehlsteuerung der Primärstruktur auf Vererbung, wie bei der Sichelzellanämie, sie kann aber auch erworben sein, wie bei Makroglobulinämie Waldenström und Paraproteinämien.

2. Definition der Serumproteine

Die Serumproteine sind makromolekulare Verbindungen, die sich aus verschiedenen Grundmolekülen zusammensetzen. Kolloidchemisch liegt nicht ein Gemisch von Proteinteilchen vor, die grössenmässig alle Abstufungen durchlaufen, sondern einige, in ihren Dimensionen bereits gut charakterisierte Grössenordnungen von Teilchen nebeneinander (Paucidispersität) (35).

3. Protein-Protein-Wechselwirkung

Zwischen den verschiedenen Eiweisskörpern besteht eine Protein-Protein-Wechselwirkung, die durch van der Waal'sche Kräfte möglich ist. Sie ist bedingt durch hydrophobe Seitenketten mit den Aminosäuren Alanin, Valin, Leucin und Isoleucin. Diese zwischenmolekularen Bindungen weisen nur begrenzte Festigkeit auf. Somit ist die stetige Möglichkeit zur Dissoziation und Assoziation gegeben. Einzig die dynamische Betrachtungsweise kann dem mannigfaltigen Verhalten der Plasmaproteine gerecht werden.

4. Methoden zur Trennung und Reindarstellung von Serumproteinen

Obgleich schon seit über 100 Jahren die Plasmaproteinforschung intensiv betrieben wird, hat man nur langsam Fortschritte gemacht, da es an einem Struktur-

modell und an geeigneten Methoden zur Isolierung und Charakterisierung der chemisch und physikalisch äusserst labilen Eiweisskörper fehlte.

Die erste Methode für medizinisch diagnostische Zwecke war die Hitzekoagulation nach HEWSON zu Ende des 18. Jahrhunderts. Es folgten die Salzfraktionierung, die Graham'sche Dialyse und die Serumlabilitätsreaktionen. Erst in den 30iger Jahren führten die Ultrazentrifugierung nach SVEDBERG und andere physikalisch-chemische Methoden, wie Osmometrie, Lichtzerstreuung, Viskosimetrie, Diffusion, Strömungsdoppelbrechung, sowie elektrische Dispersion zu den ersten Bestimmungen der äusseren Molekülform von Plasmaproteinen als Kugeln und Rotationsellipsoiden. Durch die Fraktionierung der Plsamaproteine mit Alkohol lassen sich bis zu 100 Fraktionen isolieren, die aber noch nicht alle eingehend untersucht sind. Weitere entscheidende Fortschritte brachten chromatographische Verfahren und die Serumelektrophorese.

5. Die Serumelektrophorese

Die Möglichkeit, Eiweisskörper nach ihrem elektrophoretischen Verhalten oder ihrem isoelektrischen Punkt zu charakterisieren, basiert auf Untersuchungen von HARDY, MICHAELIS und THEORELL. TISELIUS konnte als erster in quantitativer und qualitativer Hinsicht mit ausreichender Exaktheit durch seine "freie Elektrophorese" oder "Moving boundery" Proteingemische in ihre einzelnen Komponenten trennen.

Seither hat die Elektrophoresetechnik zahlreiche Bereicherungen erfahren, insbesondere auf dem Gebiete der Zonenelektrophorese, bei der die Eiweisskörper auf geeigneten Trägern (Papier, Folie, Stärkeblock, Stärkegel, Agar-Gel) wandern. Der breite Einsatz der analytischen und präparativen Trägerelektrophorese in der Klinik hat zur Aufdeckung zahlreicher pathologischer Serumeiweisszusammensetzungen geführt. Ausserdem war es möglich, mit diesen Untersuchungsmethoden Plasmaproteine rein darzustellen und zahlreiche physikalische und chemische Eigenschaften der einzelnen Komponenten herauszufinden. So konnte BENNHOLD z.B. durch Substitution und Adsorption Ladung und Vehikelfunktion verfolgen. Die Immunoelektrophorese nach GRABAR ist eine qualitative Methode, bei der sich durch polyvalente Antiseren einzelne Proteintypen darstellen lassen. Sie ist besonders empfindlich und gestattet den Nachweis von Protein-N-Mengen bis zu 3-10 μg. Die Elektrophorese in Stärke-Gel nach SMITHIES hat den Vorteil, dass Proteinteilchen verschiedener Form und Grösse auch bei gleicher Ladung verschieden stark getrennt werden. Beide letztgenannten Methoden erlauben den Nachweis bestimmter pathologischer Proteine und eine Trennung des Serumeiweisses in etwa 20 Fraktionen; jedoch sind die so erhaltenen Fraktionen nicht identisch, wie überhaupt die "Normalwerte" für jede Methode verschieden liegen. Zwei neuere Methoden sind die trägerfreie präparative Durchlaufelektrophorese nach BARROLIER, die zur Untersuchung der Vehikelfunktion und zur präparativen Isolierung Verwen-

dung findet, und die bidimensionale Elektrophorese, die sich zur Darstellung von Proteinen und Aminosäuren, sowie zum Nachweis von Lipo- und Glukoproteinen eignet.

Bei unseren Untersuchungen kam die Mikroelektrophorese nach ANTWEILER zur Anwendung, die, wie die Methode nach TISELIUS, eine "freie Elektrophorese" ist und als Träger eine Pufferlösung verwendet.

6. Die "freie Elektrophorese"

Wirkt ein elektrisches Feld auf Eiweissmoleküle, die in einem passenden Milieu gelöst sind, ein, so wandern diese, je nach der Reaktion des Lösungsmittels, im sauren Milieu umgekehrt als im basischen. Die Wanderungsgeschwindigkeit ist bei gegebener Feldstärke bestimmt durch das pH der Lösung, das die effektive Ladung der Teilchen bedingt, weiterhin ist sie von der Ionenstärke (Art und Konzentration des Salzes im Lösungsmittel) abhängig, als weiterer Faktor spielt die Viskosität des Lösungsmittels als retardierende Kraft eine Rolle. Ausserdem muss auf konstante Temperatur während der ganzen Versuchsdauer geachtet werden. pH, Viskosität und Ionenstärke sind von der Zusammensetzung des Puffers abhängig. Deshalb ist die Angabe des Puffers für vergleichende Untersuchungen von grosser Wichtigkeit.

Die elektrophoretische Beweglichkeit μ ist definiert als die Geschwindigkeit v pro Einheit der Feldstärke H (1 Volt/1 cm Länge der durchströmten Flüssigkeitsschicht) und ist der Ladung e der Proteinteilchen direkt proportional.

$$\mu = \frac{v}{H} = K_c$$

Es muss ausdrücklich betont werden, dass mit der Elektrophorese ein Eiweissgemisch nur auf Grund einer einzigen physikalischen Eigenschaft- der elektrischen Ladung- analysiert wird. Fraktionen mit gleicher Wanderungsgeschwindikeit im elektrischen Feld müssen deshalb nicht identische Eiweissstoffe sein. Sie können trotzdem verschiedene Diffusions- und Sedimentationskonstanten haben. Dabei darf man auch nicht übersehen, dass die so getrennten Fraktionen noch komplizierte und überaus labile Gemische verschiedener Proteine mit Substanzen aus weiteren Stoffklassen darstellen.

ARMSTRONG, BUDKA und MORRISON untersuchten das Verhalten von Mischungen isolierter elektrophoretischer Komponenten. Sie fanden dabei heraus, dass Mischungen von Albumin und verschiedener anderer Komponenten beim Versuch elektrophoretischer Trennung nicht den Ausgangsverhältnissen entsprachen, sondern dass sich eine Verschiebung zugunsten des Albumins ergab, und zwar um so mehr, je näher die Wanderungsgeschwindigkeit des betreffenden Globulins an der des Albumins liegt (35).

7. Die Zusammensetzung des Serumeiweisses

Mit der elektrophoretischen Trennung der Serumproteine im basischen Milieu lassen sich verschiedene Fraktionen zur Darstellung bringen, die nach TISELIUS als Albumine und Globuline bezeichnet werden. Die Globuline lassen sich wiederum in Alpha 1-, Alpha 2-, Beta-, und Gamma-Globuline unterteilen.

Normalwerte: Methode nach Antweiler

Barbitursäurepuffer: pH 8,6; μ 0,1; 6,5 Volt/cm.

	Relativ %	Gramm %
Albumin	59,5	4-4,5
Alpha 1	4,0	0,4-0,7
Alpha 2	8,5	0,4-0,6
Beta	13,5	0,8-1,06
Gamma	14,5	0,6-1,04
Ges.-Eiweiss		6,5-8,0

Bei Säuglingen und Kleinkindern liegen die Normalwerte des Gesamteiweisses niedriger als beim gesunden Erwachsenen.

Frühgeburt	4,55 $\pm$	0,59 Gramm %
Neugeborenes	5,11 $\pm$	0,76 Gramm %
1. Lebensjahr	6,10 $\pm$	0,29 Gramm %
2.-4. Lebensjahr	6,94 $\pm$	0,47 Gramm %

Im Alter tritt eine Verschiebung in den Fraktionen ein. Der Albuminanteil verringert sich zugunsten des Globulinanteils.

8. Entstehung und Bildung, Speicherung und Stoffwechsel der Serumproteine

Beim gesunden Erwachsenen werden täglich 15-20 Gramm Plasmaprotein abgebaut und synthetisiert. Es werden täglich 1/7 aller Albumine und 1/4 aller Globuline erneuert (35).

Die Aufbausubstanz für die Serumeiweisse stellen die Aminosäuren dar, die zum grössten Teil den mit der Nahrung aufgenommenen Eiweissen entstammen. Für die Bildung von 1 Gramm Albumin müssen 30 Gramm Eiweiss zugeführt werden. Eine mangelhafte Eiweisszufuhr wirkt sich jedoch zuletzt an den Serumproteinen aus. Zunächst wird körpereigenes Organeiweiss über die Leber bereitgestellt, die einen wertvollen Anteil an der Regulation des dynamischen Gleichgewichts zwischen zirkulierendem und zelleigenem Eiweiss hat.

Die Bildung der Albumine erfolgt vor allen Dingen in der Leber, höchstwahr-

scheinlich in ihrem RES-Anteil.

Die Bildungsstätte der Globuline ist das RES, das auch wegen seines engen Zusammenhanges zwischen immunbiologischem Geschehen und blutchemischem Bild als aktives Mesenchym bezeichnet wird. Inwieweit die intra- und extrahepatischen Abschnitte unter normalen Verhältnissen ein Übergewicht besitzen, ist noch unklar. Neueste tierexperimentelle Untersuchungen sprechen sogar dafür, dass die Leber der alleinige Entstehungsort aller Plasmaproteine ist, mit Ausnahme der Gamma-Globuline, die in Plasmazellen (22, 29b, 31, 35) und Lymphozyten (29b) entstehen sollen.

Die Speicherung der Plasmaproteine erfolgt nicht, wie die des Glykogens, und der Lipide, intrazellulär, sondern vorwiegend in den extravaskulären lymphatischen Räumen. Die Leber spielt hierfür nur eine untergeordnete Rolle. Fast alle Zelleiweisse sind potentiell zu Plasmaproteinen konvertierbar, so dass sie letzten Endes einen Speicher darstellen (29b).

Die Lebensdauer der Serumproteine ist nur beschränkt. Die Halbwertszeit beträgt für die Albumine 30 Tage, für die Globuline ungefähr die doppelte Zeit. Ein Beweis dafür ist das Überwiegen der Globuline über längere Zeit nach grossen Blutverlusten ohne Änderung der Proteinkörperbildung (35). Innerhalb der Globulinfraktion sollen Alpha- und Beta-Globuline schneller abgebaut werden als die Gamma-Globuline (35). Anderen Untersuchungen zufolge erfolgt der Abbau der Albumine langsamer als der der Globuline (29b). Der Abbau aller Serumproteine erfolgt zum grössten Teil in der Leber (29b). Die Bedeutung des übrigen RES für den Abbau der Proteine ist noch nicht geklärt. Hier werden sie wieder in ihre Grundbausteine gespalten. Sie können aber auch im Serum selbst verdaut werden, unter Umständen durch das Plasmin, das als Vorstufe im Serum vorhanden ist und u.a. durch körperliche Anstrengung aus dem Plasminogen entstehen soll. Eine weitere Möglichkeit ist das Freiwerden proteolytischer Fermente aus zerstörtem Gewebe, die dann ins Blut gelangen. Dieser Vorgang kann pathologische Wirkungen haben, wenn der Abbau nur bis zur Stufe der Peptide erfolgt (29c).

Es muss angenommen werden, dass Bildung, Speicherung, Entleerung der Speicher und Abbau der Serumproteine einer fein abgestuften Regulation auf neurohormonaler Basis unterliegen, dessen Mechanismus noch nicht bekannt ist (35). Man hat bisher lediglich feststellen können, dass die Abbaugeschwindigkeit zu einem Teil von der Zufuhrrate abhängt (29b). Die Abbaugeschwindigkeit des Albumins bei Lebercirrhosekranken unterscheidet sich nicht von der Gesunder (29b). Bei der sogenannten "idiopathischen Hypalbuminaemie" hat man mit Hilfe von Isotopenversuchen die interessante Feststellung machen können, dass das beschleunigte Verschwinden von Albumingaben auf übermässige Ausscheidung über den Magen-Darm-Kanal beruht, weshalb die "idiopathische Hypalbuminaemie" als eine exsudative Enteropathie aufgefasst wird (29b).

9. Eiweissstoffwechsel verschiedener Zellarten

Mit Hilfe radiographischer und chemischer Untersuchungen mit radioaktiv markierten Aminosäuren konnte der Eiweissstoffwechsel verschiedener Gewebe untersucht werden (29g). Auffällig ist, dass gleichartige Zellen, unabhängig von ihrer Lokalisation, einen etwa gleichgrossen Eiweissumsatz haben. Den grössten Umsatz weisen die Pankreasepithelien, die Hauptzellen des Drüsenmagens, die Epithelien der serösen Speicheldrüsen, die Zellen der Adenohypophyse, der Epiphyse und der Nebennierenrinde, sowie die Ganglienzellen, die Zellen des Plexus chorioideus und die Plasmazellen auf. Einen etwa dreimal kleineren Eiweissstoffwechsel konnte man bei den Zellen der Lieberkühnschen Krypten, den Leberepithelien und den Tubulusepithelien der Niere feststellen. Wesentlich geringer ist der Eiweissumsatz von Muskulatur, Binde- und Stützgewebe, er ist etwa zehnmal niedriger als derjenige der Zellen mit dem grössten Eiweissstoffwechsel.

10. Die Funktionen der Serumproteine

Alle biologischen Vorgänge im Organismus sind an eine normale Eiweissstruktur geknüpft (2).

Die Eigenschaften der Serumproteine sind durch ihre Sekundärstruktur bestimmt (29c). Wie schon oben erwähnt, liegen sie nicht, wie man früher glaubte, gestreckt, sondern spiralisch gewunden und gefaltet vor. Diese Sekundärstruktur wird durch Sulfid- und H-Brücken fixiert und verändert sich bei ihrer Spaltung. Dadurch sind die Proteine befähigt, ihre vielfältigen Aufgaben zu bewältigen.

Die Funktionen der Albumine sind vorwiegend physikalischer und physikalisch-chemischer Art. Die Globuline können zwar die gleichen Funktionen ausüben, wegen ihrer geringeren Konzentration und ihres komplizierten Baus treten sie diesbezüglich hinter den Albuminen zurück. Sie sind die Träger der biologischen Wirksamkeit des Serums.

Die Funktionen der Serumproteine im einzelnen sind folgende:

a) Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckes

An dieser Funktion sind die Albumine zu 75-80 % beteiligt. Der KOD ist von der Anzahl der Partikel in der Volumeneinheit abhängig. Sinkt ihre Konzentration unter 3 g% oder die des Gesamtproteins unter 5,59 g%, so kommt es zur Ödembildung. Aber nicht die hohe Konzentration und das niedrige Molekulargewicht des Albumins sind für seine onkotische Wirkung verantwortlich zu machen, sondern seine poröse Baustruktur, wodurch die zahlreichen polaren Gruppen und selbst hydrophile Gruppen im Innern des Moleküls die Möglichkeit haben, viel Wasserdipole anzulagern.

Das Albumin ist befähigt, die 2 4-fache Menge an Wasser zu binden als das

Globulin. Der KOD, der 1/200 des gesamten osmotischen Drucks des Blutplasmas ausmacht, beträgt:

$$KOD = f_c \text{ (45,2 Albumin + 18,8 Globulin) Wassersäule}$$
(f_c = Konzentrationsfaktor)

Ein Ansteigen der Globulinfraktion soll regulatorisch eine entsprechende Abnahme der Albumine zur Aufrechterhaltung des KOD zur Folge haben (35).

Es steht heute fest, dass das Albumin nicht unbedingt zur Aufrechterhaltung des KOD benötigt wird, da Kompensationsmechanismen bereitstehen (29a, 29f). Als solcher könnte ein niedriger Kapillardruck angesehen werden (29a, 29f).

b) Aufrechterhaltung der Blutreaktion

Die Pufferungsfähigkeit ist allen Proteinen gemeinsam. Als amphotere Stoffe können sie je nach dem pH der Lösung als Anion oder Kation auftreten und Säuren und Laugen ohne deutliche Reaktionsänderung binden. Das pH des Blutes liegt auf der alkalischen Seite des isoelektrischen Punktes der Serumproteine, sodass sie sich wie Säuren verhalten und Alkali binden. Verschiebt es sich zur sauren Seite, so geben sie einen Teil des Alkali zur Neutralisation der Säuren wieder frei. Auf diese Weise unterstützen sie den Transport der Kohlensäure.

Die Serumproteine sind zu 1/13 an der Pufferleistung des Blutes beteiligt.

c) Vehikelfunktion

Der Gehalt an freien basischen, sauren und Hydroxylgruppen befähigt die Serumproteine, niedermolekulare Substanzen reversibel zu binden. Dies ist die Grundlage für ihre Transportfähigkeit. Der Ort der Bindung im Molekül ist noch nicht ganz klar. In manchen Fällen wird die Bindung über Schwermetalle vermittelt. Bisher sind 46 körpereigene, 27 anorganische und 146 körperfremde Substanzen bekannt die von Serumproteinen gebunden und wieder abgehängt werden können (29c). Es zählen hierzu Anionen bis zu einem pH von 8,5 -ausgenommen die Säuren des gewöhnlichen Stoffwechsels wie Milchsäure und Brenztraubensäure-, sowie Urobilin, Bilirubin, Hämatin, einige Hormone und Vitamine und zahlreiche Arzneimittel, wie Penicillin und Sulfonamide, ausserdem Farbstoffe. Ein Mol Albumin kann z.B. 25-50 Mol Bilirubin binden (36). Die Verweildauer von Medikamenten soll direkt von ihrer Bindungsfähigkeit an Albumin abhängig sein (2). Bei der Bindung der freien Fettsäuren nimmt die Festigkeit der Bindung mit der Länge der Kette zu. Auch neutrale Stoffe, wie Cholesterin, können gebunden werden. Die Bindung erfolgt nur über die SH-Gruppe.

Die Bindung bluteigener Kationen ist am Serum-Ca besonders gut untersucht. Die Gesamtmenge an Ca geht mit dem Eiweissgehalt parallel. Eine Hypocalcaemie kann also durch einen erniedrigten Eiweissgehalt bedingt sein.

Die Vehikelfähigkeit der Serumproteine bietet gewisse Vorteile:

1. sie schützt gewisse Stoffe vor vorzeitigem Abbau; z.B. werden freies Adrenalin und Vitamin B_{12} sofort inaktiviert, während dies für die gebundenen Formen nicht zutrifft.

2. es wird der Stoffaustausch mit den Geweben gewährleistet.

Die Aufgaben der Plasmaproteine für den Zellstoffwechsel setzen eine extravasculäre Zirkulationsmöglichkeit voraus. Es diffundieren ständig grosse Mengen Serumprotein ins Intersititium, die zahlreiche, für den Stoffwechsel der Zellen lebensnotwendige Stoffe mit sich führen. Es ist die Aufgabe des Lymphsystems, die aus dem Blutgefässsystem herausdiffundierten Proteine wieder aufzufangen und ins Blut zurückzutransportieren (29e). Dieser sog. "innere Kreislauf von Eppinger" konnte experimentell bestätigt werden (29n).

Der Mechanismus des Abhängens der transportierten Substanzen wird noch diskutiert. Vielleicht kommt es durch eine pH-Verschiebung oder durch eine Verdrängung durch neu eintretende Substanzen zustande. Es wäre auch eine Austauschreaktion durch Eiweisse des Endothels oder irgend ein anderer Lösungsmechanismus denkbar. Der Ausfall der Bromsulphaleinprobe ist stark vom Albumingehalt des Serums abhängig, woraus man schliessen muss, dass die Serumproteine eine Ein- und Ausschleussfunktion, zumindestens in Bezug auf die Kupferschen Sternzellen,haben (2).

Die Vehikelfunktion ist unter normalen Umständen vorwiegend die Aufgabe der Albumine, wenngleich die Globuline auch dazu befähigt sind. Sie treten aber erst in Funktion, wenn die Albuminkapazität erschöpft ist. Ob beim Vorliegen einer Dysproteinämie die Bindungskapazität herabgesetzt ist, ist noch nicht entschieden.

Drei Substanzen werden jedoch von spezifischen Globulinen transportiert: das KUPFER und EISEN und die LIPIDE.

Das Serumkupfer wird zu 96 % als Cöruloplasmin transportiert, es ist in der Alpha 2-Globulinfraktion zu finden und enthält etwa 0,32 % Kupfer. 4 % des Serumkupfers sind lose an Albumin gebunden. Bei der Wilson'schen Krankheit fehlt das Cöruloplasmin, so dass das Albumin überlastet wird. Es kommt dann zur Ablagerung des Kupfers in den Geweben.

Die Transportform des Eisens, das Transferrin, ist kein reiner Eiweisskörper, er enthält ausserdem noch Kohlehydrate und Neuraminsäure. Von ihm können zwei Atome Eisen gebunden werden, die unterhalb pH 6 wieder abgegeben werden. Das Eisen kann intrazellulär an Apoferritin gespeichert werden und liegt dann als Ferritin vor. Ist die Kapazität erschöpft, so kommt es zur Hämosiderinbildung, das 27 % Eisen enthält.

Die Lipoproteide.

Die wasserlöslichen Lipoproteide machen etwa 10 % der Plasmaproteine aus, wovon 4 % als Alpha-Lipoproteide und 5-6 % als Beta-Lipoproteide vorliegen. Sie

bestehen zu 75 % aus Lipoiden, der Rest ist Protein, der die innere Sphäre des kugelförmigen Teilchens mantelförmig umgibt. Sie bilden ein wichtiges Transportorgan, das nahezu den Transport des gesamten Fett- und Lipidmaterials im Blutplasma bewerkstelligt.

Das Nüchternblut ist klar. Die Trübung nach fettreichen Mahlzeiten rührt von kleinen Tröpfchen aus Neutralfetten her, den sog. Chylomikronen. Die Neutralfette werden ausserdem von Beta-Lipoproteiden niederer Dichte transportiert.

Der Cholesterintransport erfolgt zu 2/3 durch die Beta-Lipoproteide und zu 1/3 durch die Alpha-Lipoproteide, während die Phosphatide zu 60 % durch die Alpha-Lipoproteide, und nur zu 40 % durch die Beta-Lipoproteide transportiert werden. Ausserdem sind die Beta-Lipoproteide Vehikel für Karotin, Vitamin A und E, Östrogene und andere Steroidhormone.

Die Lipoproteidkonzentration ist von dem Verhältnis der ins Blut einströmenden und wieder abströmenden Menge abhängig, ausserdem von der Plasmaproteinsynthese, von der Transportkapazität der Vehikel und von der Klärungsaktivität des Blutes. Der Klärungsfaktor entsteht durch den Zusammentritt von Heparin und einem anderen Bestandteil des Plasmas (35). Er verleiht den Lipoidanteilen eine höhere Dispersion.

Die Lipoproteidkonzentration wird zentral, vegetativ und hormonal gesteuert (29h). Sie ist von rassischen und hereditären Faktoren beeinflusst, ebenso wie von Geschlecht und Alter. Bei der Frau findet man z.B. bis zum Klimakterium einen höheren Alpha-Lipoproteidspiegel als beim Mann gleichen Alters. Der Lipoproteidspiegel stellt für das einzelne Individuum eine Konstante dar, während die physiologische Streuungsbreite des Kollektivs gross ist.

Passagere oder permanente Hyperlipidämien gehen immer mit einer absoluten oder relativen Lipoproteidvermehrung des Beta-Anteils einher (29h). Sie finden sich absolut vor allen Dingen bei Nephrose, entgleistem Diabetes mellitus, Karzinom, Leukosen und Hyperthyreosen. Bei der Hepatitis epidemica findet sich eine relative Beta-Lipoproteidvermehrung, unabhängig von der Höhe des Phosphatidspiegels. Die Ursache für das Verschwinden der Alpha-Lipoproteide ist bisher noch nicht geklärt.

Die Glukoproteide.

Der Gehalt der Serumproteine an Kohlehydraten ist unterschiedlich. Die Albumine sind gänzlich frei davon, während das Präalbumin Spuren enthält. Man bezeichnet die Proteide, die einen hohen Kohlehydratgehalt aufweisen, als Mucoide. Das Serummucoid setzt sich aus verschiedenen Glykoproteiden zusammen.

ZACH, ZIMMERMANN und MÜLLER konnten mit Hilfe der Immunoelektrophorese drei Präzipitationsbögen nachweisen, die sich im Bereiche von Alpha-1, Alpha-2 und Beta-2 abzeichneten, während sie mit der Papierelektrophorese nur zwei Komponenten erhielten (29t). GRÖNWALL fand mit der papierelektrophoretischen Bestimmung auch in der Gamma-Globulinfraktion einen geringen Kohlehydratanteil (29i).

Über die biologischen Funktionen der Glukoproteide ist noch wenig bekannt. Jedoch lassen sich über zwei biologisch sehr aktive Substanzen einige Aussagen machen: das Transferrin und die Haptoglobine.

Über das Transferrin haben wir schon gesprochen.

Die Haptoglobine wandern z.T. mit den Alpha 2-Globulinen, z.T. mit den Albuminen. Sie schützen den Organismus vor Hämoglobinverlusten. Bei der Tuberkulose sind sie erhöht (21).

Die Glukoproteidsynthese wird durch hormonelle Faktoren beeinflusst, wie ACTH, Hydrocortison, Thyroxin, Östrogene, Androgene, ausserdem durch wiederholte Blutentnahmen, Fieber, chirurgische Traumen und Leberschädigung. Lediglich die Leberschädigung führt zur Verzögerung der Glukoproteidsynthese, während alle übrigen sie beschleunigen. Die erhöhte Glykoproteidsynthese setzt in der Reparationsphase ein, ungefähr zu dem Zeitpunkt, wenn die Transaminasetätigkeit wieder nachlässt (29i).

Normalerweise sind die Kohlehydratanteile der einzelnen Fraktionen abnehmend im Sinne von Alpha-Globulin, Beta-Globulin, Gamma-Globulin und Albumin. Bei gewissen krankhaften Zuständen kommt es zur Erhöhung eines oder mehrerer Glukoproteidanteile. Beim Rheumatismus entfällt die Glukoproteidzunahme hauptsächlich auf den Alpha 2-Anteil, bei der Tuberkulose hingegen auf die Alpha 1- und Gamma-Anteile und bei der Hepatitis auf den Gamma-Anteil (29t). Beim Vorliegen eines Karzinoms können die Glukiproteidanteile signifikant höher liegen. Dabei ist das Mittel in den Globulinfraktionen nicht wesentlich erhöht. Das Auftreten von Glukoproteiden in der Albuminfraktion gewinnt in der Tumordiagnostik an Bedeutung (35).

Voraussichtlich werden in Zukunft die Glukoproteide in der klinischen Diagnostik an Bedeutung gewinnen. Bis heute fehlt es an geeigneten Methoden, die sich für Routineuntersuchungen eignen würden.

d) Humorale Abwehr

Ausser der zellulären Abwehr durch Elemente des weissen Blutbildes und ortsständige Zellen des RES stehen dem Organismus durch das Serum Abwehrmechanismus zur Verfügung, die teils spezifischer, teils unspezifischer Natur sind.

1. Die spezifischen Abwehrreaktionen sind durch die Antikörper bedingt. Die Mehrzahl der Antikörper gehört zur Gamma-Globulinfamilie, die deshalb auch "Leukozyten des Eiweissspektrum" genannt werden. Seit neuestem kennt man aber auch schneller wandernde Antikörper und solche von grösserem Molekulargewicht. Die Beweglichkeit erstreckt sich bis zur Zone der Alpha 2-Globuline, wie man mit der Immunoelektrophorese nachweisen konnte (29q).

   Jedes Antigen ruft im normalen Organismus die Bildung von Antikörpern hervor, die gegen das jeweilige Antigen streng spezifisch gerichtet sind. Das Antigen

wird von den Zellen des RES aufgenommen und regt diese zur Vermehrung und Differenzierung in Plasmazellen an. In diesen Übergangszellen wirken dann die Antigene als eine Art Schablone, indem sie gewisse determinante Gruppen der sich im Überschuss bildenden Globuline im Sinne einer stereochemischen Korrespondenz prägen. Diese Schablonen bleiben nach Aufhören der Antikörperproduktion höchstwahrscheinlich bestehen, so dass bei einem neuerlichen Anfall der Antigene die entsprechenden Antikörper nunmehr schneller und in grösserer Menge geliefert werden können. Auf diese Weise wird der Organismus immunisiert (13).
Ähnliche Antigen-Antikörperreaktionen liegen der Allergie zugrunde. Hier führt die Antigen-Antikörperbindung zur Freisetzung kreislaufwirksamer körpereigener Stoffe, wie Histamin, Heparin und Acetylcholin. Diese verbinden sich mit noch freien Antikörpern und lösen den anaphylaktischen Schock, bzw. die Nekrose beim Arthus-Phänomen aus (13). Auf ähnliche Weise kommt es zu den Zustandsbildern der sog. Allergosen, für deren Zustandekommen zusätzlich eine erbliche Disposition angenommen werden muss.

Bisher ist es nicht gelungen, die einzelnen Antikörper in chemischer und strukturneller Hinsicht voneinander zu unterscheiden. Man nimmt an, dass das Antikörperprotein lediglich in der Konfiguration spezifischer Feldwirkungen variiert, wie sie von polaren Gruppen ausgeht (35).

Die Heteroantikörper richten sich gegen artfremde Antigene. Es zählen hierzu die Antitoxine, die Cytotoxine, die Agglutinine, die Präzipitine, die Bakteriotropine und Opsonine. Bis auf die Opsonine, die zum natürlichen Abwehrsystem des Organismus gehören, werden alle durch Immunisierungsvorgänge gebildet.

Die Iso-Antikörper richten sich gegen Stoffe der eigenen Spezies. Es zählen dazu die Antikörper des ABO- und Rhesus-Systems. Die ersteren sind Normal-Antikörper und chemisch Glukoproteide, während die Rhesus-Antikörper erst nach Sensibilisierung gebildet werden und chemisch Lipoproteide darstellen. Die Isoallergene rufen in der Narkose keine Antikörperbildung hervor (28b).

Die Auto-Antikörper richten sich gegen Stoffe des eigenen Körpers. Natürliche Auto-Antikörper sind Kälteagglutinine, die bei einer Abkühlung des Blutes auf 0-10 Grad wirksam werden. Sie sind für die paroxysmale Kältehämoglobinurie verantwortlich zu machen. Die erworbenen Auto-Antikörper entstehen dadurch, dass körpereigenes oder fremdes Eiweiss durch Denaturierung Antigencharakter gewinnt (13, 3). Kennzeichnend ist, dass die so entstandenen Antikörper nicht nur mit ihren homologen Antigenen reagieren, sondern auch mit verwandten Stoffen (13). So können sie sich gegen körpereigenes Eiweiss richten und zur Entstehung verschiedener Krankheitsbilder führen, wie z.B. Encephalitis, Neuritis, Agranulozytose und gewisse Formen der Erkrankungen des Blutbildes. Bei anderen Erkrankungen entstehen sie wahrscheinlich erst im Verlauf, wie z.B. bei gewissen Nierenleiden, Gelenkrheumatismus und Syphilis. Bei Verbrennun-

gen kann eine Autosensibilisierung auftreten, worauf die Misserfolge bei mehrmaligen Hauttransplantationen zurückzuführen sind (28a).
Wir werden uns mit den Auto-Antikörpern noch bei der Besprechung der Milzpathologie zu befassen haben.

2. Zu den unspezifischen Stoffen der humoralen Abwehr zählen das Komplement und das Properdinsystem.
   a) Das Komplement wird im Gegensatz zu den sehr stabilen Antikörpern bei einer halbstündigen Erwärmung auf 56 Grad zerstört. Es lässt sich in fünf Unterfraktionen mit bestimmten Aktivitäten und Eigenschaften unterteilen, die mit C_1-C_5 bezeichnet werden. Nach der immunoelektrophoretischen Analyse ist es einem der Betaglobuline zuzuordnen (29d). Während die Antikörper mit ihrem homologen Antigen eine chemische Bindung eingehen, sorgt das gleichzeitig absorbierte Komplement auf Grund einer Esterasewirkung für die enzymatische Auflösung des schädlichen Stoffes (13). Es macht also erst die Wirkung des Antikörpers vollständig und wahrnehmbar. Das Komplement vermag die verschiedensten Antikörper zu ergänzen. Diese mit ihm in Gemeinschaft wirkenden Antikörper heissen dementsprechend Cyto-, Bakterio-, und Hämolysine. Das Komplement wird wahrscheinlich laufend in der Leber gebildet. Gebundenes Komplement wird bis auf die Komponente C_3 quantitativ verbraucht. Es kann durch bestimmte Substanzen, wie z.B. Heparin, inaktiviert werden.
   Eine Herabsetzung des Komplementgehaltes im menschlichen Serum ist bei verschiedenen Erkrankungen nachweisbar, wie Gelbfieber, Polyarthritis rheumatica, akuter Glomerulonephritis, anaphylaktischem Schock u.a., ausserdem bei Röntgenpersonal (13).
   b) Das Properdinsystem spielt im Rahmen der natürlichen Immunität eine bedeutende Rolle. Es konnte von Pillemer nachgewiesen und rein dargestellt werden. Das Properdin ist ein Euglobulin, das im Verein mit der Komponente C_3 und Magnesiumionen sich mit Polysacchariden von Bakterien verbindet und dieselben am Wachstum hindert oder zerstört. Tatsächlich kann man mit der Injektion von Lipopolysacchariden den Properdinspiegel im Blut senken.
   Auch bei der Inaktivierung von Vieren und der Abtötung von Protozoen ist das Properdinsystem beteiligt. Der Properdinspiegel der Ratte ist 5-mal höher als der des Meerschweinchens, das fast kein Properdin besitzt.
   Bei Krebsträgern ist der Properdinspiegel besonders niedrig. Überträgt man Krebszellen auf Gesunde, so werden diese zerstört, während sie in bereits an Krebs erkrankten Personen anwachsen. Man führt dies auf den abnorm tiefen Properdingehalt des Krebsserums zurück (13).

11. Pathologie des Serumeiweissbildes

a) Einteilung nach Bennhold

1. Die Zu- bzw. Abnahme des Gesamteiweisses wird mit Hyper- bzw. Hypoproteinämie bezeichnet, während man unter Normoproteinämie einen normalen Gesamteiweissgehalt versteht, der nichts über die qualitative Zusammensetzung der Serumproteine aussagt.

2. Die normale Serumeiweisszusammensetzung bezeichnet man mit Euproteinämie, das krankhaft veränderte Serumeiweiss mit Pathoproteinämie.
   Die Pathoproteinämien werden klassifiziert in:
   1. Defektproteinämien: Afibrogenämie, Agammaglobulinämie, Analbuminämie.
   2. Anomalien elektrophoretischer Eiweissfraktionen: Doppelalbuminämie.
   3. Paraproteinämien.
   4. Dysproteinämien.

b) Die Dysproteinämien

Dysproteinämie bedeutet krankhafte Störung im funktionellen Verhalten der Serumproteine (35). Sie müssen streng von den Paraproteinämien getrennt werden, da bei jenen blutfremde Eiweisskörper in den Kreislauf gelangen. Dies ist der Fall beim Vorliegen eines Plasmozytoms, bei Makroglobulinämie Waldenström und bei gewissen Retikulosen. Bei 50 % der Plasmozytomkranken werden sie als sog. Bence-Jones-Proteine im Urin ausgeschieden.

Die Dysproteinämien machen 99 % aller Pathoproteinämien aus. Am häufigsten ist eine Dysproteinämie bei Normoproteinämie. Relativ selten ist eine Dysproteinämie bei Hyperproteinämie. In dem Falle ist sie immer durch eine Hypergammaglobulinämie bedingt; sehr viel häufiger findet man eine Dysproteinämie beim Vorliegen einer Hypoproteinämie. Stärkere quantitative Abweichungen sind immer mit qualitativen vergesellschaftet.

c) Das Verhalten der einzelnen Fraktionen bei Dysproteinämien

1. Die Globuline

Die Vermehrung der Globuline erfolgt zunächst ausschliesslich auf Kosten der Albumine. Das Ausmass der Globulinverschiebung gibt über die aktuelle Reaktionslage des Organismus Auskunft. Die Alpha 2- und Beta-Globuline weisen eine gewisse Verwandtschaft auf und stehen in einem gewissen inversen Verhältnis zu den Alpha 1-Globulinen (35). SCHEURLEN konnte eine einseitig inverse Beziehung zwischen Alpha 2- und Gamma-Globulinen nachweisen (35).

Die Vermehrung aller drei Fraktionen findet man bei chronisch entzündlichen Krankheitsprozessen, bei malignen Tumoren, bei vereinzelten Nierenleiden chronischer Natur und bei postinfektiösen Zuständen vor.

Am häufigsten ist die gleichzeitige Vermehrung zweier Globulinfraktionen. Eine gleichzeitige Alpha- und Gamma-Globulinvermehrung sieht man bei malignen Tumoren und chronisch entzündlichen Organleiden, während eine gleichzeitige Beta- und Gamma-Globulinvermehrung auf einen hepatischen Einschlag hinweisen.

1 a. Die Alpha-Globuline

Eine Alpha-Golulinvermehrung lässt auf einen dynamischen Krankheitsablauf mit erhöhtem Eiweissumsatz und -verbrauch schliessen. Dementsprechend liegt eine negative Stickstoffbilanz vor. Offenbar kann das Alpha 2-Globulin sehr schnell gebildet werden, was für seine vitale Bedeutung spricht (35). Eine Alpha 2-Vermehrung ist zumeist mit einer Leukozytose vergesellschaftet (29f). Bei malignen Tumoren findet man im Anfang oft nur eine Alpha 2-Vermehrung bei normalem Alpha 1, häufig gleichzeitig eine Vermehrung der Beta- oder Gamma-Globulinfraktion.

Eine Verminderung der Alpha-Globulinfraktion ist selten. Es sind jedoch bei Krankheitsbildern mit verkürzter Lebensdauer der Erythrozyten erniedrigte Alpha 2-Globulinwerte bei normalem bis subnormalem Alpha 1-Globulinanteil beschrieben worden (27).

Unter pathologischen Umständen soll sich der Alpha-Typ dem Albumin-Typ nähern, was möglicherweise auf die Bildung von Alpha-Globulinen aus Albuminbruchstücken schliessen lässt (35).

1 b. Die Beta-Globuline

Eine isolierte Vermehrung der Beta-Globuline wird sehr selten beobachtet, ebenso eine auffällige Verminderung. Beim Vorliegen eines Karzinoms kann die Vermehrung des Beta-Globulinanteils ein Hinweis für das Vorliegen von Lebermetastasen sein (35).

1 c. Die Gamma-Globuline

Die Gamma-Globuline befinden sich zur Hälfte im strömenden Blut und zur Hälfte extravaskulär, besonders in den Lymphräumen des Abdomens und der Leber.

Die Vermehrung der heterogenen Gamma-Globuline ist durchaus krankheitsunspezifisch. Sie ist weniger Ausdruck für die Aktivität des Krankheitsprozesses wie für das Ausmass der individuellen Antwort, welche der Organismus der Noxe entgegenbringt (29c; 35). Inwieweit der Kohlehydratanteil der Gamma-Globuline mit der Reaktionslage des Organismus im Zusammenhang steht, ist noch nicht geklärt. Eine Vermehrung der heterogenen Gamma-Globuline findet man vor allem bei chronischen Entzündungen, malignen Tumoren, chronischen Lebererkrankungen und

Kollagenosen. Besonders stark erhöht sind sie beim Libman-Sacks'schen Syndrom (4). Eine Verminderung der Gamma-Globulinfraktion zeugt immer von einer herabgesetzten Reaktionslage des Organismus. Dabei ist die Gammazacke oft auffällig flach und ziemlich breitbasig und bei der Elektrophorese nur schwer von der Beta-Globulinfraktion zu trennen (35). Beim Fortbestehen der Hypogammaglobulinämie ist die Prognose ungünstig.

Bei der Geburt sind die Gamma-Globuline durch Übernahme aus dem mütterlichen Organismus reichlich vorhanden. Sie sinken schnell auf 1/4 bis 1/5 herab und steigen erst nach dem dritten Monat wieder an, wenn der kindliche Organismus selbst Gamma-Globuline zu bilden beginnt. Mitunter tritt die Gamma-Globulinbildung verspätet oder gar nicht ein. Dies ist der Fall bei der Agammaglobulinämie, die als rezessives Erbleiden oder erworben auftritt. Sie ist ein charakteristisches Symptom bei Morbus Waldenström und Lymphadenosen. Hypogammaglobulinämien findet man ausserdem beim nephrotischen Syndrom, seltenen Leberparenchymschäden und im Frühstadium bei Infektionskrankheiten.

Meist geht das Fehlen der Gamma-Globuline mit dem sog. Antikörpermangelsyndrom einher. Dabei sind die Kranken anfällig für Infektionen durch Bakterien die sich im Zwischengewebe abspielen, hingegen nicht gegen Virusinfektionen oder Tuberkulose, die die Zellen selbst befallen (12, 13).

Interessant ist, dass an Patienten mit Agammaglobulinämie und Hypogammaglobulinämie Homoiotransplantationen mit Erfolg durchgeführt werden können (13).

Zur Diagnose des Antikörpermangelsyndroms ist die Immunoelektrophorese nach GRABAR unerlässlich, da es auch normo- und sogar hypergammaglobulinämische Fälle von Antikörpermangelsyndrom gibt (12).

d) Elektrophoretische Veränderungen bei Erkrankungen der Milz

Der Ausfall des Proteinogramms richtet sich nach dem Grundleiden. Es besteht ein Parallelismus zwischen der Grösse des Milztumors und dem Ausmass der Gamma-Globulinzunahme (35). Beim Vorliegen einer Agammaglobulinämie kann die Milz auf Grund des hohen Antikörpergehaltes trotzdem vergrössert sein. Eine hohe Beta-Globulinzacke lässt auf eine Mitbeteiligung der Leber schliessen. Knochenmarksfibrosen zeigen eine gleichzeitige Alpha 2- und Gamma-Globulinzunahme bei starker Albuminverminderung.

Nach der Splenektomie kommt es oft zu tief normalen Gamma-Globulinwerten (35).

e) Die Bedeutung der Elektrophorese für die klinische Diagnostik

WUHRMANN und WUNDERLY konnten auf Grund umfangreicher Untersuchungen neun Konstellationstypen aufstellen, die in der Fachwelt allgemeine Anerkennung gefunden haben. Sie betonen aber ausdrücklich, dass man in der Interpreta-

tion des Elektrophoresediagramms äusserst vorsichtig sein muss, da die Verschiebungen unspezifischer Natur sind. Das Proteinogramm ist diagnostisch nicht verwertbar, hingegen lässt das Ausmass der Dysproteinämie prognostische Schlüsse zu. Dies sei am Beispiel der malignen Tumoren erläutert.

Das blutchemische Bild der malignen Tumoren hängt weitgehend vom Stadium, von der Lokalisation (Lebermetastasen) und von eventuellen Einschmelzungsprozessen (Alpha 2-Zunahme) ab. Oft beobachtet man längere Zeit nur eine Alpha 2- oder Gamma-Globulinzunahme, wie dies auch bei vielen entzündlichen Erkrankungen der Fall ist. Relativ häufig ist jedoch eine ungefähr gleichmässige Zunahme aller Globulinfraktionen auf Kosten des Albumins festzustellen, insbesondere beim Vorliegen von Lebermetastasen. Bei längerer Dauer ist die Abnahme des Albumins und schliesslich des Gesamteiweisses progredient. Es gibt aber auch maligne Tumoren, die ohne Dysproteinämie verlaufen, auch, wenn sie bereits im Stadium der Metastasierung sind.

Für die malignen Erkrankungen der Lunge musste nach umfangreicher Untersuchung ebenfalls festgestellt werden, dass sie sich auf Grund des Serumeiweissbildes nicht von den entzündlichen Erkrankungen abgrenzen lassen (29v).

12. Die Beziehungen des Eiweissstoffwechsels zur Nebennierenrinde

Die Nebennierenrinde bildet zwei den Eiweisshaushalt beeinflussende Hormone: die anabolen 17-Ketosteroide und die katabolen Glukokorticoide, die in der Leber an Glukuronsäure gebunden und dadurch mehr oder weniger unwirksam werden.

Adrenalektomierte, hungernde Tiere zeigen eine verminderte Stickstoffausscheidung im Urin. Untersuchungen an überlebenden Nierenschnitten ergaben, dass die Störungen im Eiweissstoffwechsel auf eine verminderte Desaminierung der Aminosäuren beruht. Diese langsamer als in der Norm abgebauten Aminosäuren können auch nur langsam in Kohlehydrate umgebaut werden. Ebenfalls ist die Umbildung der Milchsäure in Glykogen verlangsamt. Nach der Behandlung mit Nebennierenrindenextrakt oder Cortison kommt es zum vermehrten Eiweissabbau und Umbau in Kohlehydrate, zur Glukoneogenie. Eine vermehrte Ureaausscheidung im Harn ohne Anstieg der Bluturea spricht für den Abbau von Nukleoproteiden als Quelle (14).

Nebennierenlose Tiere, die ausreichend mit Nahrungseiweiss versorgt werden, zeigen keine Störungen im Abbau der Aminosäuren und Umbildung in Glukose.

Nach Cortisonbehandlung kommt es oft zur Verminderung des Gesamteiweisses, besonders auf Kosten der Beta- und Gamma-Globuline (35).

Der Einfluss von Cortison auf Dysproteinämien ist abhängig von seiner Wirkung auf das Grundleiden. Wird dieses gebessert, so bessert sich auch automatisch die Dysproteinämie (35).

13. Eiweissubstitutionstherapie

Wie schon auf Seite 6 beschrieben, wirkt sich ein Eiweissdefizit zuletzt an den Blutproteinen aus. Eine Hypoproteinämie ist daher ein sicheres Zeichen dafür, dass der Organismus an Eiweissmangel leidet. Die Ursachen sind Hungern, mangelhafte Resorption, ungenügende Serumproteinbildung oder starke innere und äussere Eiweissverluste, wie eingreifende Operationen, Blutverluste, Wundsekretion, hohes Fieber, maligne Tumoren, Nierenerkrankungen u.a. Äusserst empfindlich gegenüber Hypoproteinämien sind die Fibroblasten und Osteoblasten, so dass es bei Eiweissmangel zu schlechter Wundheilung oder verminderter Bildung von Knochenmatrix mit Ausgang in Osteoprose kommt. Mit der ungenügenden Bildung von Eiweiss vermindern sich auch die Immunkörper, was sich in einer herabgesetzten Resistenz gegenüber bakteriellen Infekten und Lebergiften (Narkose) bemerkbar macht.

Es ist heute eine Selbstverständlichkeit in der Chirurgie, Eiweissdefizite vor und nach Operationen durch Bluttransfusionen, Plasmagaben, Infusionen von Aminosäuregemischen- und hydrolysaten und Albuminen auszugleichen. Diese Therapie kann man durch eiweissstabilisierende Hormone, wie Durabolin, unterstützen (15). Bei Karzinomträgern ist es oft sehr mühsam, eine Normalisierung der Serumeiweissverhältnisse zu erreichen, so dass man die Substitutionstherapie oft über mehrere Wochen fortführen muss.

Die Serumelektrophorese bietet eine exakte Kontrolle.

Für Blutersatzzwecke stehen die Frischblutkonserve, die Plasmakonserve und die Trockenblutkonserve zur Verfügung. Bei der Bluttransfusion ist auf Blutgruppenverträglichkeit zu achten. Ausserdem besteht die Gefahr der passiven Allergisierung. Allergiker sollten deshalb nicht als Spender herangezogen werden (28a).

Das Adäquan ist eine artunspezifische Serumkonserve aus desantigenisiertem Rinderserum, das keine Transfusionszwischenfälle verursacht und über längere Zeit bei Zimmertemperatur haltbar ist (21).

Es konnte nachgewiesen werden, dass die Plasmaproteine ausreichen, um die Eiweissstoffwechselbedürfnisse zu befriedigen (29b). Aminosäuregemische (Aminosol, Aminovit) werden entweder fermentativ oder durch Säurehydrolyse aus hochwertigen Eiweissen hergestellt. Sie sind vollwertig, wenn das hierbei zerstörte Tryptophan und Cystein wieder künstlich zugesetzt werden (9).

Es ist selbstverständlich, dass man zum Zweck der Ernährung ausser den zugeführten Eiweisskörpern ausreichende Mengen an Flüssigkeit, Glukose, Elektrolyten und Vitaminen substituieren muss.

In manchen Fällen werden nur gewisse Serumanteile benötigt.

Das Serumalbumin findet in der Osmotherapie Verwendung. Es wird in hypertonischer Lösung gegeben. 25 Gramm Serumalbumin in 100 ccm Flüssigkeit haben die gleiche Wirkung wie 500 ccm Citratplasma. Eine Dauertherapie ist jedoch nicht möglich (9, 35).

Gammaglobulin ist zur Substitutionsbehandlung des Antikörpermangelsyndroms unerlässlich. Man infundiert etwa alle vier Wochen 0,2-0,6 ml/kg Körpergewicht Gammaglobulin aus Mischplasma (12).

Ausserdem spielt Gammaglobulin in der Prophylaxe infektiöser Erkrankungen eine Rolle. Bei frühzeitiger Gabe kann damit nach einer Infektion der Ausbruch von Masern, Röteln und Hepatitis, vielleicht auch von Poliomyelitis, verhindert oder ihr Verlauf gemildert werden. Nach dem Ausbruch der Erkrankung ist jedoch kaum ein Erfolg zu erwarten (7).

Alle im Rahmen der passiven Immunisierung verwendeten Seren enthalten grosse Mengen spezifischer Antikörper, deren Wirkungsdauer etwa drei Wochen beträgt (21).

Properdin ist bei Infektionen, die durch gramnegative Bakterien hervorgerufen werden, ebenso wirksam wie Antibiotika (9).

B. DIE MILZ

1. Anatomie der Milz

Die Milz liegt als unpaares Organ im linken Hypochondrium in Höhe der neunten bis elften Rippe und ist beim Gesunden nicht palpabel. Im ersten Lebensjahr ist sie relativ gross, im Jugendalter hat sie ein Durchschnittsgewicht von 170 Gramm und im Alter über 60 von 128 Gramm (18), es kann sogar bis auf 50 Gramm schwinden (3). Eine Zunahme des Gewichtes auf über 200 Gramm ist immer pathologisch.

Die arterielle Versorgung der Milz geschieht durch die Arteria lienalis aus dem Plexus coeliacus. Sie besitzt einen stärkeren Wandbau als die Aorta und ist etwa bleistiftdick. Die Durchblutungsgrösse der Milz entspricht etwa der der Niere (3).

Die Milz stellt über die Vena lienalis ein wichtiges Druckregulationsorgan für den portalen Kreislauf dar. Sie wird deshalb auch als das "elastische Herz des portalen Kreislaufs" bezeichnet.

Die Innervation der Milz erfolgt über zahlreiche marklose Fasern aus dem Plexus coeliacus und Vagus. Sie treten mit den Gefässen ein und verzweigen sich mit ihnen in der Milz.

Die Milz ist, wie alle Organe des RES frei von Lymphgefässen. Die menschliche Milz gehört dem Stoffwechseltyp an. Ihre Kapsel und das von dieser ausgehende Trabekelwerk sind, ganz im Gegensatz zum Speichertyp, arm an glatter Muskulatur, so dass sie sich nicht als Blutspeicher eignet. Jedoch kann sie sich auf Grund ihres Reichtums an elastischen Fasern beträchtlich vergrössern.

Auf dem Schnitt erkennt man zwischen den Balken die Läppchen, die diejenigen Elemente enthalten, die für die Stoffwechselmilz so charakteristisch sind: ein Schwammwerk aus Retikulumzellen, das als Milzparenchym bezeichnet wird, und darin eingebettet den lymphatischen Apparat in Form kleiner Knötchen, der sogenannten Malphigischen Körperchen, die in ihrer Gesamtheit die weisse Pulpa ausmachen, ausserdem ein stark verzweigtes arteriovenöses Endgefässystem.

a) Die sog. rote Pulpa, bestehend aus den etwa 30 µ weiten Venensinus, stellt bei entblutetem Organ ein Hohlsystem dar, das sich durch künstliche Injektion mit Berlinerblau gut sichtbar machen lässt. Die Wände der Sinus bestehen aus einer dünnen kollagenen Membran und tragen eine Auflage endothelartiger Zellen, deren Kerne stark ins Lumen vorspringen. Lücken zwischen den Zelleibern und in der Membran sind mit feinsten Häutchen aus Reticulinfasern umsponnen, die sich stellenweise zu ringförmigen Verschlussmechanismen verdichten können. Das lockere Wandgefüge der Sinusendothelien unterscheidet sich also grundsätzlich von dem durch eine Basalmembran abgeschlossenen Endothel der gewöhnlichen Blut- und Lymphgefässe. Dadurch erscheinen sie als Filter besonders geeignet.

b) Das Milzparenchym lässt sich bei starker Blutfülle des Organs auch mikroskopisch im fixierten Präparat nur schwer von den Sinus unterscheiden, da es wie diese reichlich Erythrozyten enthält. Im einzelnen baut es sich aus einem maschenreichen Retikulum auf, das zwischen den Sinus gelegen ist. Die hier beobachteten grossen mononukleären Zellen, auch Pulpazellen oder Splenozyten genannt, haben die Fähigkeit, grosse Elemente zu phagozytieren. Auch die Endothelzellen der Sinus haben die Fähigkeit zur Speicherung.
Reticulumzellen und Sinusendothelzellen machen den Anteil der Milz am RES aus, der 1/4 des gesamten RES beträgt (28 c).

c) Über den Übergang der arteriellen in die venöse Strombahn besteht noch keine Klarheit. Es steht zur Diskussion, ob eine offene oder geschlossene Blutbahn vorliegt oder ob beide Systeme nebeneinander bestehen.
Injiziert man von der venösen Seite her, so gelangt man nicht weiter als bis zu den Sinus. Nach Injektion von der arteriellen Seite und post mortem werden zwischen dem Maschenwerk des Milzparenchyms reichlich Blutkörperchen gesehen. Man hat darin den Beweis für einen intermediären Kreislauf erblickt, der offen eingeschaltet ist zwischen arteriellem und venösem System. Demnach würde das Blut aus den Kapillaren, die mit einer gitterartig durchbrochenen Wandung endigen, direkt in das Pulparetikulum ausströmen. Neueste Untersuchungen von KOBOTH haben ergeben, dass jedem Venensinus ein Maschenmantel von Reticulumzellen zugeordnet ist, der gegen den benachbarten durch eine etwas derbere faserige Wand abgegrenzt ist. Die Blutkörperchen werden durch die Poren der Venensinuswand in diese gepresst und können dann weiterströmen (26).

Von HERRATH, einer der besten Kenner der Milzanatomie, entdeckte ausserdem direkt in die Sinus führende Kapillaren (3). Daraus ergibt sich die Vorstellung von einem rhythmisch arbeitenden System: Arteriovenöse Kurzschlüsse zum Druckausgleich und zur Aufrechterhaltung eines nutritiven Kreislaufs, dazwischen die offene Blutbahn als Reservoir- und Stoffaustauschapparat.

KNISELY u.a. konnte auf Grund von mirkoskopischen Untersuchungen an lebendem Milzgewebe von Ratten und Mäusen auf folgende drei Möglichkeiten schliessen:

1. Direkte Kurzschlüsse
2. Mündung von Endkapillaren in einen einzelnen Sinus
3. Mündung in ein System von aneinandergeschlossenen Sinus.

In den Sinus wechseln etwa alle fünf Minuten folgende Arbeitsphasen: Der Sinus füllt sich nach Verschluss des peripheren Sphinkter. Es folgt Verschluss des zuführenden Sphinkter und Speicherung und Eindickung des stagnierenden Blutes in den reusenartigen Sinus bis zur pastenartigen Konsistenz. Dabei tritt das Plasma durch die Stomata der Sinus und schafft so eine zweite "dissotiierte Blutbahn". Mit der Wiedereröffnung des Ausganges beginnt die Entleerung und geht in Durchströmung über, wenn die Zufuhr wieder weiter wird. Die Erythrozyten bleiben immer in den Sinus, es findet auch keine Phagozytose statt (3).

3. Funktionen der Milz

Der Ausspruch MAYOS: "Die Physiologie der Milz ist nicht sehr bedeutend, die Pathologie ist äusserst bedeutend" scheint zu Recht zu bestehen. Die Entfernung einer gesunden Milz bleibt nämlich nahezu ohne klinische Folgen, während die Herausnahme einer erkrankten Milz sich katastrophal auswirken kann (3, 6, 8, 18, 19, 25, 33). Über die Funktionen der gesunden Milz etwas zu erfahren ist sehr schwierig, denn mit der Milz ist schwer zu experimentieren. Da sie keine organspezifischen Gewebe enthält, stehen nach ihrer Herausnahme sofort andere Funktionen bereit, die die Spuren des Herausgerissenen verwischen. Ausserdem ist jeder Eingriff an der Milz von zahlreichen unspezifischen Reaktionen und Gegenreaktionen begleitet. Auch Parabioseversuche haben wenig Sinn; man hat nämlich feststellen müssen, dass die Parabionten in einer einzigen Minute etwa zwei Drittel ihrer Blutkörperchen austauschen können. Gefässtransplantationen und -ligaturen sind ebenfalls zwecklos, da durch Ausnutzung von Kollateralen der Abfluss des Blutes gewährleistet ist (3).

Immerhin lassen sich einige Aussagen über physiologische Funktionen der Milz machen, wenngleich man in vielen Fällen darauf angewiesen ist, die Funktionen der erkrankten Milz mit einzubeziehen.

1) Blutbildung

Die Blutbildung ist die entwicklungsgeschichtlich älteste Aufgabe der Milz und wird in der Ontogenese des Menschen noch durchlaufen. Sie dauert etwa vom zweiten bis fünften Fetalmonat und wird dann vom Knochenmark übernommen. Sie taucht später nur unter gewissen krankhaften Veränderungen wieder auf, etwa als Ausdruck einer kompensatorischen Blutbildung bei Knochenmarksaplasie. Bei myeloischer Metaplasie kann die Milz wieder einen grossen Teil der zirkulierenden weissen Blutzellen liefern. Unter solchen Umständen gewinnt sie auch ihre Speicherfähigkeit zurück und kann bis 50 % ihrer Masse an Blut speichern.

Interessant ist folgende Beobachtung: Pflanzt man nach Milzentfernung nur ein kleines Stückchen Milzgewebe wieder ein, so kann es zu einem vollkommenen Wiederaufbau der Milz kommen. Während des Wiederaufbaus wird auch die Ontogenese wiederholt, indem die Milz vorübergehend wieder zum blutbildenden Organ wird (3).

Lymphozyten werden auch im postembryonalen Leben weiter in den Keimzentren der Malphigischen Körperchen gebildet. Sie gelangen von dort über den Blutweg in den Kreislauf. In der Milzvene befinden sich zwölfmal so viel Lymphozyten wie im arteriellen Blut. Die Milz beinhaltet 1/3 allen lymphatischen Gewebes des Organismus (28c).

In geringer Zahl sollen ebenfalls Granulozyten, Plasmazellen und Monozyten produziert werden (3, 11).

2) Blutzerstörung

Die gesunde Milz hat keine blutabbauende Funktion in Bezug auf das rote und weisse Blutbild (3, 8, 16). Lediglich abnorme und überalterte Zellen werden ausgemustert und, insbesondere von den Splenozyten, phagozytiert. Unter krankhaften Umständen kommt es nicht nur zur Erythrozytolyse, sondern auch zur Leukozytolyse.

Für die Thromobzyten ist eine physiologische Abfangs- und Zerstörungsfunktion anzunehmen (16).

3) Der Einfluss der Milz auf das rote Blutbild

Die Milz wirkt mit an der Oberflächenreifung der Erythrozyten. Beweisend sind die sog. Target-Zellen, Erythrozyten mit faltiger Oberfläche und erhöhter Resistenz gegenüber osmotischer Hämolyse, die nach der Milzexstirpation im Blut kreisen. Bei der Reifung gibt die Lipoidmembran Lipide ab, worauf die Erythrozyten unter Wasserabgabe schrumpfen.

Eine sehr interessante Aufgabe der Milz besteht darin, Einschlüsse aus Erythrozyten, wie Siderinkörnchen, Jolly- und Heinzkörperchen, zu entfernen, ohne diese dabei zu zerstören. Bei 91 % der Splenektomierten wurden Jollykörperchen im

Blut gefunden, unabhängig davon, wie lange die Milzexstirpation zurücklag (1).

Auf einen eventuellen Einfluss der Milz auf die Bildung und Ausschwemmung aus dem Knochenmark werden wir noch zu sprechen kommen.

4) Abwehrfunktion

Bei Infekten können die Lymphfollikel den Bau grosszelliger Reaktionszentren annehmen mit Phagozytose und Produktion von Abwehrproteinen. Die Hauptstätte der Antikörperbildung sind jedoch die plasmazellulären Retikulumzellen. Im Tierversuch ist gegen verschiedene Antigene nachgewiesen worden, dass nach Splenektomie weniger Antikörper ins Blut gelangen (3, 8, 11). Die Erfahrung hat gezeigt, dass Milzexstirpierte unmittelbar nach dem Eingriff durch bakterielle Infektionen gefährdet sind, so dass es z.B. infolge eines Erysipels und einer Furunkulose zum Exitus kam (23). Zweifellos hat die Milz also auch eine Filteraufgabe für Bakterien. Im Tierversuch erliegen entmilzte Affen schneller einer bakteriellen Infektion als Normaltiere. Nach dem Stand der Gutachterpraxis sollen diese Ausfälle jedoch nach zwei Jahren behoben sein (3). Das Mitwirken der Milz bei akuten und chronischen Infekten verläuft klinisch unter dem Bilde der Milzschwellung. Kinder neigen weniger zur reaktiven Milzschwellung als Erwachsene (13). Die Vergrösserung der Milz ist am ausgeprägtesten bei Pyämie, Sepsis, Malaria, Typhus, Febris recurrens und Milzbrand, weniger deutlich bei Scharlach, Pocken, Masern, Diphtherie, Erysipel und Pneumonie. Die akute Milzschwellung geht nach Überstehen der Infektionskrankheit meist zurück, bei wiederholten Infekten kann es zum chronischen Milztumor kommen.

So findet man häufig als Restzustand nach einer durchgemachten Malaria einen reizlosen Milztumor ohne Symptome, der keinen Rückschluss auf die Schwere der durchgemachten Erkrankung zulässt (34).

5. Milz und Tumorwachstum

Tierversuche ergaben, dass die Milz, auch sogar in kleinsten Implantaten, das Angehen von Impftumoren und die Mitosezahl bereits vorhandener Tumoren bremst (3, 8, 11). Die Milz soll dabei Antikörper gegen die Tumorzellen bilden, die von Histiozyten angedaut werden (11). Ausserdem hat man feststellen können, dass man Tiere gegen eine tödliche Strahlendosis schützt, wenn man bei der Bestrahlung die Milz abdeckt und sie noch mindestens 15 Minuten im Körper belässt (3).

Milzextrakte sollen eine ähnliche Wirkung haben.

Beim Menschen hat man noch keine Gesetzmässigkeit feststellen können. Es wurden jedoch nach Milzexstirpation gelegentlich rapide Verschlechterungen bei Systemerkrankungen beobachtet (3, 11, 16). Die Tumorhäufigkeit soll sich von der Milzbelassener nicht unterschieden (1).

Für die Behandlung maligner Tumoren sind häufig Milzextrakte erfolglos eingesetzt worden. Bei einem Fall von inoperablem Karzinom kam es nach der Injek-

tion von Milzextrakt zur Besserung des AZ und Gewichtszunahme, ausserdem zur Besserung der Anämie und der Ödeme (23).

Auffälligerweise sind maligne Tumoren der Milz höchst selten, das gleiche gilt noch mehr für die Ansiedlung von Metastasen (6,23), so dass man geradezu von der "Geschwulstimmunität der Milz" gesprochen hat. Es sind vereinzelt Fibrome, Fibrosarkome und echte Sarkome beschrieben worden, ausserdem Metastasen von Hypernephrom, Mammakarzinom und Bronchialkarzinom (6,23).

6) Entgiftungsfunktion

Offenbar ist die Milz an der Entgiftung von Benzol, Aethylchlorid und Alkohol beteiligt. Es konnte statistisch gesichert werden, dass Splenektomierte ausserordentlich schlecht Alkohol vertragen (1).

7) Speicherfunktion

Die Milz nimmt aus der Blutbahn und aus dem Erythrozytenzerfall stammendes Eisen auf und gibt es bei Bedarf wieder ab. Sie ist neben der Leber und den übrigen Zellen des RES eines der wichtigsten Eisendepots,das bereits vor der Geburt angelegt wird und später durch das aus dem Blutzerfall freiwerdende Eisen und durch das Nahrungseisen laufend ergänzt wird. Jedoch nimmt sie nicht wesentlich am Aufbau des Hämoglobins teil. Zur Ablagerung des schwer löslichen Hämosiderins kommt es erst, wenn das reticuläre System gereizt ist und wenn Makrophagen an der Speicherung teilnehmen. Dies ist. z.B. auch der Fall bei den verschiedenen Lipoidspeicherkrankheiten, bei denen die Milz erhebliche Ausmasse annehmen kann. Eine experimentelle Speicherung kann man mit Hilfe von Farbstoffinjektionen hervorrufen. Im histologischen Bild erkennt man eine Speicherung des Farbstoffs in Pulpa- und Reticulumzellen und Sinusendothelien. BÜNGELER u.a. konnte nachweisen, dass es unter experimenteller Speicherung zu Veränderungen des Blutbildes kommen kann (6).

8) Hormonale Funktion

Bis jetzt ist es trotz unendlicher Mühe noch nicht gelungen, einen humoralen Wirkstoff, der in der Milz gebildet wird, nachzuweisen. Es ist aber sehr wahrscheinlich, dass die Milz in verschiedene humorale Funktionszusammenhänge eingeschaltet ist. Man muss annehmen, dass sie Beziehungen zum HVL, zur Schilddrüse und NNR hat. An Ratten konnte nach Hypophysektomie eine Schrumpfung der Milz um die Hälfte ihres Volumens beobachtet werden, während zwei Wochen nach einer Milzexstirpation eine Zunahme der Hypophyse um 25 % festgestellt wurde (23). Es könnte aber auch eine unspezifische Reaktion sein, da man nach Bauchoperationen ebenfalls eine Verkleinerung der Milz um 50 % beobachten konnte, die bei denerviertem Organ weniger ausgesprochen war (6).

SAUERBRUCH u.a. nahm einen hemmenden Einfluss der Milz auf die corticotrope Partialfunktion der Hypophyse an. Versuche von Fass an Mäusen ergaben jedoch keinen Anhalt dafür, soweit er dies anhand der 17-Ketosteroidausscheidung im Urin und histologischen Untersuchungen der NNR nachweisen konnte (10).

Es ist jedoch erwiesen, dass ACTH und Cortison die Speicherfähigkeit, Phagozytose und Antikörperbildung hemmen (3, 11, 16). Den depressorischen Effekt von ACTH macht man sich zunutze, indem man durch einen ACTH-Stress den möglichen Erfolg einer Milzexstirpation vortestet. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die Beobachtung, dass eine Fibrose und Atrophie der Milz häufig mit einer NNR-Hyperplasie vergesellschaftet gefunden wird (5). Nach Cortisoninjektionen bei Mäusen verliert die Milz durchschnittlich 21 % ihres Normalgewichts (5).

Der sog. splenogene Infantilismus, der häufig bei dem Krankheitsbild der sog. Pseudomilzvenenthrombose beobachtet wird, wird von manchen Autoren ebenfalls auf eine splenogene Hemmung des HVL zurückgeführt (6, 23), andere sind der Auffassung, dass Anämie und Beeinflussung des Pfortaderkreislaufs durch den Milztumor die grössere Rolle als endokrine Bremswirkung spielen (3). Ausserdem wurde bei Frauen mit Milzfibrose (5) und nach Milzexstirpation (23) Hypertrichosis und in einem Falle eine Mammahypertrophie (23) beschrieben. Splenektomie führt bei jungen Kaninchen zur gleichzeitigen Reifung mehrerer Follikel, Kastration zur Atrophie der Milz (17). Neuerdings beobachteten ROSENKRANZ und RIGLER an den Deziduazellen des schwangeren Uterus von Albinoratten nach Milzentfernung eine regelmässig auftretende Verminderung der Kerngrössen und Nukleolenzahlen, diese Reaktionen konnten durch Milzextrakt aufgehoben werden (16).

Nach Versuchen von BOCK und FRENZEL, die durch Umleitung des Milzvenenblutes in die Vena cava inferior unter Umgehung der Leber eine Anämie mit Leukopenie und Thrombopenie erzielen konnten, muss man annehmen, dass in der Milz ein Hemmstoff für das Knochenmark gebildet wird, der in der Leber paralysiert wird, eine mögliche Erklärung für den Hypersplenismus oder das Banti-Syndrom (6). Für eine humorale Fernwirkung der gesunden Milz auf das Knochenmark sprechen auch neueste Untersuchungen von PALMER und Mitarbeitern (16). Nach Milzexstirpation an Ratten erfolgt, wie beim Menschen, eine Leukozytose, die ausbleibt, wenn man nur ein Zehntel der Milz belässt oder unter die Bauchhaut pflanzt. Ausserdem unterbleibt die Leukozytose bei zwei Parabionten, wenn man dem einen Partner die Milz belässt, erst der Eingriff am zweiten Tier führt zur Leukozytose.

Die nach Entfernung einer gesunden Milz folgende Überschwemmung des Blutes mit Thrombozyten könnte ebenfalls als Beweis für einen hemmenden Einfluss der Milz auf das Knochenmark angesehen werden (16). Dabei kommt es in manchen Fällen auf Plättchenzahlen von über 1-2 Millionen, die paradoxerweise zur hämorrhagischen Diathese, der sog. Thrombocytosis hämorrhagica, führen. HEILMEYER nimmt an, dass diese durch einen in den Thrombozyten enthaltenen gerinnungshemmenden Faktor bedingt ist, der nur bei extrem hoher Konzentration der Thrombozyten wirksam wird.

Neueste Untersuchungen von Japanern haben zu interessanten Ergebnissen geführt: Die Milz wird bekanntlich sowohl über die Nervi splanchnici als auch über den Vagus innerviert. Nach Durchtrennung des einen oder des anderen erhält man verschiedene Milzextrakte, die die Zellbildung im Knochenmark entweder hemmen oder anregen (3).

Nach ASHER und BERNET hat die Milz einen regulatorischen Einfluss auf den Eiweissstoffwechsel (6). Die Milzentfernung soll zur Erhöhung des Eiweissstoffwechsels führen.

Alle Effekte einer Milzexstirpation, wie das vorübergehende Ansteigen von Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten, ebenso wie der Einfluss auf andere Stoffwechselgrössen wie Grundumsatz, Blutzucker, Cholesterin und Prolanausschüttung, sind nur von vorübergehender Bedeutung. Das Blutbild soll sich bereits 2-4 Wochen nach der Operation normalisiert haben (1).

4. Funktionen der Milz bei einigen Krankheitsgruppen

Isolierte Erkrankungen der Milz sind höchst selten. Die Milz ist vielmehr an einer Vielzahl von Krankheitsbildern der verschiedensten Ätiologie beteiligt, die sich vor allem in zwei Richtungen erstreckt: auf das blutbildende System und auf die Partner der Milz-Pfortader-Leber-Allianz.

a) Der Einfluss der erkrankten Milz auf das Knochenmark

Im Verlaufe von Erkrankungen, die mit einer Milzbeteiligung einhergehen, kommt es zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Grössenzunahme des Organs, die erhebliche Ausmasse annehmen kann. Es sind Fälle mit einem Milzgewicht von über 4 000 Gramm beschrieben worden. Die Folge der Splenomegalie sind Zytopenien. Hier erhebt sich die Frage, ob die hemmende Wirkung der Milz auf die Knochenmarksfunktion eine gesteigerte physiologische oder eine pathologische Funktion ist.

Der von CHAUFFARD eingeführte Begriff des Hypersplenismus setzt das erstere voraus. Er wird nach MOVITZ folgendermassen interpretiert: Ein funktioneller Zustand, der durch Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie bei normaler oder erhöhter Blutbildungszahl im Knochenmark charakterisiert ist. DAMESHEK schlägt vor, dass nur noch solche Erkrankungen unter dem Begriff des Hypersplenismus zusammengefasst werden sollten, bei denen die oben genannten Charakteristika vollständig sind und bei denen es nach der Milzentfernung zumindestens zu einer Besserung gekommen ist. Hierher gehören vor allem die primäre splenogene Neutropenie, die Neutropenie beim Felty-Syndrom, gewisse Thrombopenien und Erythropenien verschiedener Ätiologie, wie beim Rheumatismus, bei der Tuberkulose oder anderen chronisch-infektiösen Milztumoren (3).

Unter dem von HEILMEYER zitierten Begriff der splenopathischen Markhemmung werden alle Erkrankungen eingeordnet, bei denen es infolge einer Splenomegalie zu einer mangelhaften Knochenmarksfunktion mit nachfolgender Verarmung des Blutes an Zellelementen kommt, die insbesondere das weisse Blutbild betrifft. Dies ist in erster Linie der Fall bei Splenomegalien, die durch eine Abflussbehinderung des Milzvenenblutes und durch Zunahme des retriculären Gewebes bedingt sind, wie bei der Lymphogranulomatose, beim Morbus Boeck, beim Brill-Symmers, beim Felty-Syndrom, bei splenomegalen Zirrhosen und beim Banti-Syndrom.

Die Begriffe des Hypersplenismus und der splenopathischen Markhemmung sind also keinesfalls identisch, da der erstere eine Hemmung der Zellausschwemmung aus dem Knochenmark voraussetzt, der letztere eine mangelhafte Knochenmarksfunktion für das pathologische Blutbild verantwortlich macht. Interessanterweise werden gleiche Krankheitsbilder unter beide Oberbegriffe eingeordnet, was nur beweist, wie wenig man heute noch über den Entstehungsmechanismus der sog. splenogenen Erkrankungen weiss.

b) Die Rolle der Milz bei den sog. Autoimmunisationskrankheiten

Die Funktionen, die die Milz im Rahmen der sog. Autoimmunisationskrankheiten ausübt, müssen als gesteigerte physiologische angesehen werden.

Diese Erkrankungen sind durch Autoantikörper bedingt. Es konnte gezeigt werden, dass Blutzellen durch Anheftung von Eiweissgruppen, sog. Haptene, an ihre Oberfläche zu Antigenen werden und in den mesenchymalen Geweben, insbesondere der Milz, die Bildung von Antikörpern hervorrufen, die zu Agglutinations- und Lysiserscheinungen führen. Solche geschädigten Zellen werden in der Milz abgefangen und abgebaut. Als Haptene kommen Viren, Bakterientoxine, Abbauprodukte von körpereigenem Eiweiss, Paraproteine und chemische Gruppen von Medikamenten in Frage. Die Milz als grösstes zusammenhängendes Organ des RES ist also in doppelter Funktion an der Ausbildung dieser Krankheitsbilder beteiligt: als Hauptlieferant der Antikörper und als grösster Zerstörungsort der geschädigten Zellen.

5. Indikationen zur Splenektomie

Die Indikationen zur Splenektomie lassen sich in drei Gruppen unterteilen:

1. Indikationen von Seiten der Milz
2. Hämatologische Indikationen
3. Indikationen von Seiten des Kreislaufs

A) Indikationen von Seiten der Milz

1. Die Wandermilz

Die Wandermilz ist sehr selten. Sie ist entweder angeboren durch das Fehlen

des Ligamentum phrenicocolicum oder erworben, entweder als Folge eines Trauma oder einer Splenomegalie. Die Milz kann unter Dehnung ihrer Bänder bis ins kleine Becken hinabwandern, so dass sie unter Umständen als Ovarialtumor diagnostiziert wird oder sogar ein Geburtshindernis darstellen kann (23).

Jede Wandermilz sollte entfernt werden, bei der stilgedrehten Wandermilz ist eine sofortige Operation angezeigt.

2. Die Milzruptur

Milzrupturen entstehen entweder durch direkte Verletzungen der Milz oder indirekt durch Verletzungen des linken Thorax, des linken Abdomens oder der linken Nierengegend. Man unterscheidet:

1. einzeitige oder unmittelbare
2. zweizeitig verlaufende, bei denen es in der ersten Phase zur Blutung ins Milzgewebe bei noch unversehrter Kapsel und in der zweiten Phase zum Kapselriss durch erhöhten Innendruck kommt.
3. die spontane Milzruptur, die immer der Ausdruck einer erkrankten Milz ist. Gefährdet sind Malariamilzen, Typhusmilzen in der dritten Krankheitswoche, septisch vergrösserte Milzen, Leukämiemilzen und Splenomegalien jeder Ursache. Die spontane Milzruptur wird zu allermeist durch ein kleines unbeachtetes Trauma ausgelöst.

Alle Milzrupturen müssen nach vorheriger Bluttransfusion operiert werden. Die Prognose richtet sich nach der Grösse des Blutverlustes, die Mortalität wird mit 30 % angegeben (19).

B) Hämatologische Indikationen

Nebenmilzen

Nebenmilzen entstehen entweder aus rudimentären Milzanlagen im dorsalen Mesogastrium oder durch Versprengung von Milzpartikelchen nach Traumen. In einem Falle wurden 400 traumatisch entstandene Nebenmilzen gezählt (23). In über 50 % der Fälle findet man sie in Hilusnähe, ausserdem in den Milzbändern und im Omentum majus und im Mesenterium des Dünndarms und Kolons, wo sie dem Milzgewebe einiger Fische entsprechen. In seltenen Fällen sind sie im linken Ovar oder im linken Hoden anzutreffen (6, 19, 23), es wurde sogar eine intrahepatische Nebenmilz beschrieben (23). Die Nebenmilzen haben über einen bindegewebigen Strang eine innige Verbindung zur Hauptmilz. Ihr Gewicht beträgt etwa 10 Gramm. Nach der Entfernung der Hauptmilz kann eine Nebenmilz die normale Milzgrösse erreichen und sämtliche Funktionen übernehmen. Somit kann sie bei Erkrankungen, die durch die Herausnahme der Hauptmilz vollkommen geheilt werden, die Ursache eines Rezidivs sein.

1. Splenektomie bei Erkrankungen des roten Blutbildes

a) Der kongenitale hämolytische Ikterus oder die Kugelzellenanämie

Das Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch eine Splenomegalie mit Anämie und leichtem Ikterus. Die Erythrozyten sind Mikrosphärozyten mit stark erniedrigter osmotischer Resistenz. Das Knochenmark zeigt eine starke Hyperplasie und Unreife des Erythroblastenapparates, aber keine pathologischen Elemente. Bei den sog. hämolytischen Krisen, oder nach HEILMEYER Knochenmarkskrisen, kommt es plötzlich zur enorm gesteigerten Hämolyse mit nachfolgender schwerer Anämie. Der Schweregrad der Erkrankung ist wechselnd, jedoch scheint er innerhalb einer Familie konstant zu sein (7).

Nach der Herausnahme der Milz verschwindet das Krankheitsbild vollständig, obwohl nach wie vor die kranken Erythrozyten vorhanden sind. Hier wirkt also die gesunde Milz offenbar als krankmachendes Agens. Die Sphärozyten bleiben in den Maschen des Milzreticulums hängen und werden dann hämolysiert. Da es im peripheren Blut nicht zur Hämolyse kommt, muss man annehmen, dass noch eine weitere Ursache in Frage kommt. Es wurde auch tatsächlich eine Stoffwechselanomalie im Gärungsstoffwechsel der Kugelzellen nachgewiesen, die zur Energieverarmung und nachfolgender Störung des Ionengleichgewichts führt, wodurch die Zellen quellen und hämolysieren. Im strömenden Blut ist genügend Glukose zur Erhaltung des defekten Zellstoffwechsels vorhanden, so dass die Folgeerscheinungen ausbleiben.

Man sollte auch leichtere Fälle splenektomieren, da es bei allen Knochenmarksschädigungen, insbesondere allergischen Reaktionen, zu den bedrohlichen Zustandsbildern der hämolytischen Krisen kommen kann (16).

Differentialdiagnostisch muss die atypische hereditäre nicht sphärozytäre hämolytische Anämie ausgeschlossen werden, bei der die Splenektomie völlig sinnlos ist (16).

b) Die erworbene hämolytische Anämie

Bei der erworbenen hämolytischen Anämie findet man wohl in einem Teil der Fälle Sphärozyten, aber keine Mikrozytose (19).

Die erworbene hämolytische Anämie muss als Autoimmunisationskrankheit angesehen werden. Der Erfolg der Milzexstirpation wird von manchen Autoren mit 50 % (16, 18, 25), von manchen mit 70 % (33), aber auch nur mit 30 % (7), angegeben. Dafür können mehrere Faktoren verantwortlich gemacht werden:

1. Höchstwahrscheinlich ist das gesamte RES an der Ausbildung der Erkrankung beteiligt, so dass man mit der Herausnahme der Milz nur einen Teil des antikörperbildenden und zellzerstörenden Apparates entfernt (3).

2. Auf eine Milzexstirpation sprechen nur Fälle mit Wärmeagglutininen an, Formen mit Kälteagglutininen und -hämolysinen sind von vorherein auszuscheiden (16).

3. Es besteht kein strenger Parallelismus zwischen Antikörpermenge im Plasma und dem Grad der Hämolyse. Deshalb ist der Nachweis des gesteigerten Erythrozyten-

unterganges in der Milz für die Indikationsstellung zur Splenektomie unbedingt erforderlich (16).

4. Mit dem Globulin-Konsumptionstest ist es STEFFENS neuerdings gelungen, zellständige Antikörper im Knochenmark bei hämolytischen Anämien nachzuweisen, somit würde in einem Teil der Fälle als Ursache eine Knochenmarksschädigung zusätzlich in Frage kommen (16).

Die erworbenen hämolytischen Anämien werden in symptomatische und idiopathische unterteilt.

Symptomatische hämolytische Anämien treten vor allen Dingen bei Reticulosen, der Lymphogranulomatose, Leukosen, besonders der Lymphadenose, dem Boeck'schen Sarkoid, der Milztuberkulose, dem Lupus erythematodes und Ovarialzysten auf. Hier muss zuerst die Grundkrankheit behandelt werden, bei deren Heilung es auch zum Verschwinden der Anämie kommt. Nur in den Fällen, wo die Anämie bedrohliche Ausmasse annimmt, muss man eine Milzentfernung erwägen, die zwar zu einer vorübergehenden Besserung der Anämie führt, jedoch am Grundleiden nichts ändert, unter Umständen kommt es sogar zu einer rapiden Verschlechterung desselben.

Bei der idiopathischen Form sollte man sich nach Möglichkeit auch zunächst abwartend verhalten, da es nach Jahren noch zu Spontanheilungen kommen kann. Ausserdem gelingt es in vielen Fällen, mit ACTH und Cortison die Krankheit zu bessern oder sogar zu heilen. Erst, wenn die Steroidtherapie versagt, sollte man sich zu dem Eingriff entschliessen. Die Splenektomie sollte immer mit der Steroidtherapie kombiniert werden (16).

c) Hämolytische Anämie
bei kongenitaler oder erworbener Hypogammaglobulinämie

Bei der kongenitalen und erworbenen Hypogammaglobulinämie kann es zur Ausbildung einer hämolytischen Anämie kommen, deren Ursache noch völlig ungeklärt ist. Die Entfernung der Milz bringt auch hier eine Besserung (16).

d) Aplastische Anämien und Panmyelopathien

Unter diesem Oberbegriff wird eine Gruppe von Krankheitsbildern zusammengefasst, die durch eine Knochenmarksinsuffizienz gekennzeichnet sind, der höchstwahrscheinlich Knochenmarksschädigungen verschiedenster Ursache zugrunde liegen. Die Entfernung der Milz hat einerseits glänzende Ergebnisse, andererseits völlige Misserfolge gebracht. Dabei ist weder die Grösse der Milz noch der Zustand des Knochenmarks ein Wegweiser für die Wirkung einer Milzexstirpation (16). Von vornherein müssen Fälle von aplastischer Anämie mit markverdrängenden Prozessen, wie akute Leukosen, Tumormetastasierung und Myelome ausgeschlossen werden, was durch eine genaue Untersuchung des Knochenmarkpunktates möglich ist.

HEILMEYER und seinen Mitarbeitern ist es gelungen, in einem Teil der Fälle von aplastischer Anämie und Panmyelopathie eine mehr oder weniger verkürzte Erythrozytenlebensdauer festzustellen. Die Milzentfernung führte zur Verlängerung

der Erythrozytenlebensdauer, so dass es je nach dem Grad der Knochenmarksinsuffizienz entweder zur völligen Normalisierung des Blutbildes oder zur Einstellung auf ein niedereres Erythrozytenniveau oder zur Verlängerung der Pausen zwischen den einzelnen Bluttransfusionen kommt. Dabei bessern sich auch manchmal die Thrombozyten- und Leukozytenzahlen im peripheren Blut.

Untersuchungen von MÜLLER und WEINREICH lassen auf die Mitwirkung von Autoantikörpern beim Zustandekommen des Krankheitsbildes schliessen (16). Sie konnten in 41 % der Fälle Autoantikörper im peripheren Blut nachweisen, die sich z.T. gegen eine, z.T. gegen zwei und z.T. sogar gegen alle drei Zellarten des Blutes richteten. Die hohe Blutsenkungsgeschwindigkeit und die häufig beobachteten allergischen Erscheinungen, die bei den meisten idiopathischen aplastischen Anämien beobachtet werden, sprechen ebenfalls für eine Sensibilisierungsbereitschaft. Es ist ausserdem möglich, dass in einigen Fällen das Krankheitsbild durch zellständige Autoantikörper im Knochenmark hervorgerufen wird.

Für die Indikationsstellung zur Splenektomie ist die genaue Bestimmung der Erythrozytenlebensdauer und der Nachweis von Autoantikörpern erforderlich. Sie sollte nur ausgeführt werden, wenn alle konservativen Massnahmen versagen.

e) Die Osteomyelosklerosen

In früheren Zeiten wurde die Splenektomie bei Osteomyelosklerosen abgelehnt, da ja die Milz kompensatorisch für das zugrundegehende Knochenmark die Blutbildung aller drei Elemente übernimmt. Trotzdem bringt die Splenektomie in manchen Fällen eine vorübergehende Besserung des Blutbildes. Die Ursache ist hier in einer Zerstörung der Erythrozyten durch die Milz zu sehen, deren Ausmass das der Blutbildung übertrifft.

In einigen Fällen von Osteomyelosklerose konnten erythrozytäre Antikörper nachgewiesen werden (16).

Eine weitere Indikation zur Splenektomie stellen die durch den enormen Milztumor verursachten Neutropenien und Thrombopenien dar, die zu Gewebsschäden und hämorrhagischen Diathesen führen. Als Vorbedingung für die Milzexstirpation sind der Nachweis von noch erhaltenen Resten erythropoetischer Funktionen im Knochenmark und der überwiegende Erythrozytenabbau in der Milz erforderlich. Ausserdem müssen chronische Myelosen mit Sklerosierung des Markes differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden.

2. Splenektomie bei Erkrankungen des weissen Blutbildes

a) Splenogene Neutropenie

Das Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch eine hochgradige chronische Neutropenie und Milztumor ohne Leberveränderungen. Aus irgend einem äusseren Anlass kommt es plötzlich zu schwersten agranulozytotischen Erscheinungen mit Geschwürsbildung an den von Bakterien besiedelten Stellen. Die Splenektomie kann völlige Heilung bringen (7, 16).

b) Zyklische Neutropenie

Bei diesem sehr seltenen Krankheitsbild kommt es im Abstand von etwa drei Wochen zu einem Granulozytensturz mit agranulozytotischen Erscheinungen. Vereinzelt bringt die Splenektomie Besserungen. Der Erfolg des Eingriffs könnte auf eine Enthemmung des Knochenmarks und eine gleichzeitige Verminderung der Abfangfunktion durch die Milz bedingt sein (16).

c) Felty-Syndrom

Beim Felty-Syndrom paaren sich Splenomegalie und Neutropenie mit rheumatischen Erscheinungen. Die Entfernung der Milz hat einen guten Erfolg auf die Granulozyten und bessert manchmal auch die rheumatischen Erscheinungen, so dass der Verdacht nahe liegt, dass es sich bei diesem Krankheitsbild um eine Autoimmunisationskrankheit handelt (3, 16).

3. Erkrankungen des Thrombozytenapparates

Der Begriff der Thrombozytopathie wird in verschiedenem Sinne angewandt. Im weiteren Sinne werden darunter alle durch quantitative oder qualitative Plättchenveränderungen hervorgerufenen Zustände von Blutungsbereitschaft zusammengefasst, im engeren Sinne bezeichnet man damit qualitative Plättchenstörungen bei normaler oder erhöhter Thrombozytenzahl.

Thrombozytopenien sind entweder durch eine verringerte Thrombozytenbildung oder durch einen gesteigerten Thrombozytenuntergang bedingt. Sie verursachen das Krankheitsbild der thrombopenischen Purpura. Bei Thrombozytenwerten unter 30 000/cmm sind die Patienten äusserst blutungsgefährdet. Bei einer lediglich quantitativen Störung besteht bei einer Thrombozytenzahl über 100 000/cmm kaum eine Blutungsbereitschaft (29n).

Die thrombopenische Purpura lässt sich nach ihrer Ätiologie und ihrem Verlauf in drei Formen unterteilen:

1. die akute Form
2. die chronische Form oder der Morbus Werlhofii
3. die symptomatischen oder sekundären Formen

1. Die akute Form kann in jedem Lebensalter auftreten. Durch extreme Blutverluste kommt es zu lebensbedrohlichen Zuständen. Ältere Patienten sind durch intrazerebrale Blutungen gefährdet (19, 33). Bei allen akut verlaufenden Thrombozytopenien muss eine immunologisch oder toxisch bedingte Ursache angenommen werden (37). Die Thrombozyten sind sehr labil gegenüber allen Arten von endogenen und exogenen Schädigungen. Ihre Lebenszeit, die normalerweise 4-8 Tage beträgt, kann bei Anwesenheit von Antikörpern auf wenige Stunden vermindert sein (29n).
   Die Splenektomie erübrigt sich. WHITBY hält es jedoch für möglich, dass der Eingriff lebensrettend sein kann (33). Bluttransfusionen und ACTH, bzw. Prednison, bringen das Krankheitsbild zum Verschwinden. Ausserdem kommt es in

manchen Fällen im Stadium stärkster Blutungsbereitschaft zum "kritischen Umschwung" mit plötzlichem Ansteigen der Thrombozytenwerte und schliesslich zur vollständigen Gesundung (37). Von vier akut erkrankten Kindern geht eines in die chronische Form über (18).

2. Der Morbus Werlhofii manifestiert sich am häufigsten im Jugendalter und ist viermal so oft beim weiblichen als beim männlichen Geschlecht zu finden (33). Höchstwahrscheinlich ist die Erkrankung nicht erblich (7).

   Beim Morbus Werlhofii wechseln Zeiten fast völliger Beschwerdefreiheit mit akut krisenhaften Zuständen. Die Ursachen der hämorrhagischen Diathese sind Thrombopenie, Thrombozytopathie und verminderte Kapillarresistenz (16, 29n, 37). Da schon geringe Thrombokinasemengen für die Ingangsetzung der Blutgerinnung genügen, ist die Gerinnungszeit normal; Die Blutungszeit ist infolge mangelhafter Retraktion des Blutkuchens und Kapillarendothelschädigung regelmässig verlängert. Das Knochenmark zeigt einen vermehrten Anteil jugendlicher Megakaryozyten. Die Milz ist gar nicht oder nur wenig vergrössert(68, 18, 19, 25, 32, 33), eine grosse Milz sollte den Verdacht auf eine symptomatische thrombopenische Purpura erwecken.
   Die Splenektomie führt in 70-75 % der Fälle zur klinischen und hämatologischen Heilung (16, 19, 25, 33), 15 % der Fälle werden klinisch gebessert (18). Nach einer anderen Statistik sprechen 20-30 % auf die Splenektomie nicht an (32). Die Operationsmortalität ist gering (37). In 30 % der Fälle werden Nebenmilzen gefunden (33). Für die Wirkung der Milzexstirpation müssen wahrscheinlich mehrere Faktoren verantwortlich gemacht werden:
   a) eine Enthemmung der thrombozytenbildenden Funktion der Megakaryozyten
   b) der Wegfall der Thrombozytenzerstörung durch die Milz. In einigen Fällen konnten Autoantikörper gegen Thrombozyten im Blut nachgewiesen werden, die nach der Milzexstirpation meistens verschwanden (16).
   c) die Besserung der Kapillardichte. Es ist neuerdings im Tierversuch gelungen, auch Autoantikörper gegen Kapillarendothelien nachzuweisen (16). Daraus erklärt sich auch die klinische Besserung der hämorrhagischen Diathese bei Patienten, bei denen nach einem anfänglichen Ansteigen die Thrombozyten wieder auf pathologische Werte sinken.

3. Die symptomatische thrombopenische Purpura tritt bei schweren Infektionen, der Reticulose, dem Morbus Boeck, der Lymphadenosen und Leukämien u.a. auf Auch bei der primären Thrombopathie können als Zeichen der Markerschöpfung sekundäre Thrombozytopenien bestehen (29n). Die Splenektomie ist bei symptomatischer thrombopenischer Purpura kontraindiziert. Nur bei drohender Verblutungsgefahr kann die Milzexstirpation gewagt werden, wobei man mit einer Operationsmortalität von 75 % rechnen muss (37). Die Thrombozytopenie beim Banti-Syndrom wird durch die Entfernung der Milz gut beeinflusst (16, 37).

C. Milzexstirpation bei Erkrankungen mit portaler Hypertension

Die portale Hypertension kann durch ein praehepatisches, intrahepatisches und posthepatisches Stromhindernis bedingt sein. In allen Fällen kommt es zur Rückstauung in die Wurzelgebiete der Pfortader mit der Ausbildung eines gewaltigen Kollateralkreislaufes und einem Milztumor, der erhebliche Ausmasse annehmen kann.

In einigen Fällen kann anatomisch kein Stromhindernis nachgewiesen werden, man hat sie unter dem Krankheitsbild der Pseudomilzvenenthrombose beschrieben.

Die Patienten sind einerseits durch massive Magen- und Darmblutungen, andererseits infolge des Milztumors durch splenogene Panmyelopathien gefährdet. Bei primärer Leberzirrhose und im Verlauf des Banti - Syndroms kommt es infolge der Leberschädigung zur Ascitesbildung.

6. Folgen der Milzexstirpation

1. Die Panmyelopathie wird in den meisten Fällen günstig beeinflusst. Es kommt, zumindestens vorübergehend, zur Besserung des Blutbildes und häufig auch der Knochenmarksfunktion (8, 16, 18, 19, 33).

2. Der hohe Prozentsatz der Postsplenektomiebluter beweist, dass eine alleinige Milzexstirpation nicht zur Entlastung des portalen Kreislaufs führt. Sie kann nur in den Fällen erreicht werden, wo das Stromhindernis ganz peripher in der Milzvene sitzt, d.h., wenn sich die Varizen ausschliesslich vom Milzhilus über die Venae gastricae breves füllen. In allen übrigen Fällen muss die Milzentfernung mit der splenorenalen Anastomose kombiniert werden (8, 18, 19, 25, 33, 28d, 28f).

2a) Die Prognose der hämorrhagischen Diathese ist unsicher und wird unterschiedlich beurteilt. Nach einer amerikanischen Statistik traten Blutungen nach der Operation in 53,7 % der Fälle auf, wenn sie schon vorher bestanden hatten und nur in 15,2 %, wenn sie vor der Operation fehlten (18). HEILMEYER beurteilt die Wirkung der Milzentfernung optimistischer, er führt die Besserung der hämorrhagischen Diathese sowohl auf die Entlastung des portalen Kreislaufs, als auch auf das Ansteigen der Thrombozytenwerte zurück (16).

3. Eine Besserung der Leberfunktion ist bei Bantifällen im Frühstadium zu erwarten (18, 33). Sie ist auf den Wegfall der portalen Hypertension und das Angebot von qualitativ besserem Blut zurückzuführen. HEILMEYER hält es für möglich, dass primäre und sekundäre Leberleiden, sogar splenomegale Zirrhosen, durch die Entfernung der Milz zum Stillstand kommen oder gebessert werden, in einem Fall beobachtete er sogar eine völlige Normalisierung aller Leberwerte. Andererseits beobachtet man, dass eine geschädigte Leber durch vorübergehende Verschlechterung im portalen Kreislauf nach dem Eingriff zur Dekompensation gebracht werden kann (3).

III. PRAKTISCHER TEIL

1. METHODE

Alle Untersuchungen wurden am Mikroelektrophoresegerät nach Antweiler durchgeführt. Es wurde der Puffer nach Longworth, bzw. Dole verwendet (0,1 Mol Natrium Diäthylbarbituricum, 0,2 Mol Acidum Diäthylbarbituricum; pH 8,6, Ionenstärke 0,12).

Nach einer zweistündigen Dialyse des abzentrifugierten Serums gegen den Puffer wurde dieses im Verhältnis 1:3 mit Puffer verdünnt und anschliessend 20 Minuten bei konstanter Temperatur (12 Grad Celsius) und konstanter Stromstärke (1,8 Milliampere) getrennt.

Bei der Wanderung der Proteine in Richtung der Anode entstehen Zonen verschiedener optischer Dichte. Mit Hilfe einer Schlierenoptik, wie sie das Zusatzgerät nach Svenson enthält, lässt sich der Vorgang der Elektrophorese direkt beobachten.

Die interferometrische Methode beruht darauf, dass ein Spektrum, abhängig von der optischen Dichte der durchleuchteten Flüssigkeitsschicht, d.h. der Konzentration der Eiweisskörper, wandert. Sie dient zur graphischen Registrierung des Elektrophoresediagramms. Zu diesem Zweck wird der Trennungskanal jeweils um 0,1 mm in Richtung der Anode, d.h. der Wanderungsrichtung der Proteine verschoben. Durch eine Optik kann man die jeweilige Abweichung des Spektrums beobachten und, nachdem man dieses mittels einer Kurbel in die Grundstellung zurückgebracht hat, auf einem gleichzeitig mitbewegten Papierstreifen graphisch registrieren. Der räumliche Abstand der einzelnen Messwerte ist somit der Konzentration der Eiweisskörper proportional. Sobald kein Eiweiss mehr in der Flüssigkeit vorhanden ist, verschwindet das Spektrum. Auf diese Weise erhält man bei einem normoproteinämischen Serum 120-130 Einzelwerte bei einer Gesamtlänge von etwa 300 mm.

Dieses Ergebnis kann mit Hilfe eines Auswertgerätes in eine Kurve übertragen werden. Nach der Einzeichnung von Gauss'schen Glockenkurven können die prozentualen Anteile der einzelnen Fraktionen rechnerisch ermittelt werden.

2. DURCHFÜHRUNG DER UNTERSUCHUNGEN

Bei unseren Untersuchungen handelt es sich ausschliesslich um Kontrollen bereits operierter Patienten.

Bei einigen wegen Magen- oder Kardiakarzinoms operierter Personen hatte die Milz mit entfernt werden müssen. Im Vordergrund unserer Untersuchungen stand die Frage, ob der Entfernung der Milz bei malignen Tumoren des Magens für den weiteren Verlauf der Erkrankung eine Bedeutung zukomme und welcher Natur diese sei.

Zur Beantwortung dieser Frage wurden die Ergebnisse folgender Untersuchungen ausgewertet:

1. Überprüfung des Serumeiweissbildes
2. Bestimmung der Serumelektrolyte
3. Kontrolle der Glukokortikoid- und 17-Ketosteroidausscheidung im 24-Stunden-Urin
4. Kontrolle der Elektrolytausscheidung im 24-Stunden-Urin.

Sämtliche von uns untersuchten Patienten erhielten eine Infusion von 100 I.E. ACTH (Cortrophine Organon) in 500 ccm Glukoselösung. Die Infusionsdauer betrug etwa 4 Stunden.

Wir überprüften die Serumeiweissfraktionen am Tage vor (1), unmittelbar vor (2) und unmittelbar nach (3) der ACTH-Infusion und am ersten (4) und zweiten Tage (5) danach. Lediglich bei den Gruppen I b und II b war es aus technischen Gründen nicht möglich, das Serumeiweissbild am zweiten Tage nach der Infusion zu kontrollieren.

Die Glukokortikoid- und 17-Ketosteroidausscheidung wurden an zwei Tagen vor (1 und 2) und an 3 Tagen nach (3, 4, 5) dem ACTH-Stress bestimmt. Die Ergebnisse werden bei der Besprechung der Serumeiweissverschiebungen ergänzend zitiert werden.

3. KRANKENGUT

Wir untersuchten das Serumeiweissbild von insgesamt 27 männlichen und weiblichen Patienten und unternahmen eine Klassifizierung in folgende Gruppen:

I. Patienten mit Milzentfernung (15 Fälle)

a) Kardia- oder Magenresektion
   1. ungünstige Reaktionslage (Maligne) (8 Fälle)
   2. günstige Reaktionslage (Benigne) (2 Fälle)
b) Milzexstirpation aus verschiedenen Indikationen (5 Fälle).

II. Patienten ohne Milzentfernung (12 Fälle)

a) Kardia- oder Magenresektion
   1. ungünstige Reaktionslage (Maligne) (6 Fälle)
   2. günstige Reaktionslage (Benigne) (3 Fälle)
b) Patienten nach kleinen operativen Eingriffen (3 Fälle)

Ia1) Kardia- oder Magenresektion mit Milzentfernung bei ungünstiger Reaktionslage (Maligne)

Diese Gruppe setzt sich aus 4 Patienten und 4 Patientinnen zwischen 57 und 69 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 64 Jahren, zusammen. Zur Zeit der Nachuntersuchung lag die Operation zwischen 4 und 12 Monaten, im Durchschnitt 7 Monate, zurück. Bei 3 Fällen war eine totale Magenresektion vorgenommen worden, bei 1 Fall eine 3/4-Resektion und in den übrigen 4 Fällen eine transthorakale Kardiaresektion.

Der postoperative Verlauf war in 6 Fällen befriedigend, in zwei Fällen traten Komplikationen auf. Bei einem Patienten zeigte sich 3 Wochen nach der Operation ein Ikterus, bei einem anderen machte das Vorliegen eines Pleuraempyems am 8. Tag nach der Operation das Anlegen einer Buelaudrainage erforderlich. Bei allen Personen dieser Gruppe war das Stadium der Rekonvaleszenz, verglichen mit denjenigen der Gruppe Ia2, verlängert.

Ia2) Kardia- oder Magenresektion mit Milzentfernung bei günstiger Reaktionslage (Benigne)

Hier handelt es sich um einen 63 jährigen Patienten, bei dem wegen eines Adenokarzinoms ohne Metastasen die Kardia reseziert werden musste, und um eine 65 jährige Patientin, bei der wegen eines chronisch rezidivierenden Ulcus eine Teilresektion des Magens vorgenommen worden war. Der Verdacht auf eine maligne Entartung konnte im letzteren Falle histologisch nicht bestätigt werden. In beiden Fällen lag die Operation 1 1/2 Jahre zurück. Der postoperative Verlauf zeigte keine Besonderheiten. Zur Zeit der Nachuntersuchung befanden sich beide in gutem AZ und EZ.

Ib) Milzexstirpation aus verschiedenen Indikationen

Diese Gruppe wird von 5 Patientinnen gebildet, die von Seiten des Magens keinerlei Beschwerden hatten. Bei ihnen war die Milz aus folgenden Indikationen entfernt worden:

1. Milzzyste (2 Fälle)
2. Hämolytischer Ikterus (2 Fälle)
3. Splenomegalie bei kongenitaler Venenmissbildung (1 Fall)

Diese Fälle werden bei der Besprechung der Untersuchungsergebnisse eingehend erörtert werden.

IIa1) Kardia- oder Magenresektion ohne Milzentfernung bei ungünstiger Reaktionslage (Maligne)

Bei dieser Gruppe handelt es sich um 2 Patientinnen und 4 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 59 Jahren. Die Operation lag zur Zeit der Nachuntersuchung zwischen 1 und 5 Jahren (im Durchschnitt 3 Jahre) zurück. Bei einem Fall war eine transthorakale Kardiaresektion, bei den übrigen waren partielle Magenresektionen vorgenommen worden.

Der postoperative Verlauf zeigte in keinem Fall Besonderheiten. Bei einer Röntgenkontrolle zur Zeit der Nachuntersuchung erhebt sich in 2 Fällen der Verdacht auf Lebermetastasen.

IIa2) Kardia- oder Magenresektion ohne Milzentfernung bei günstiger Reaktionslage (Benigne)

Diese Gruppe wird von 1 Patientin und 2 Patienten gebildet. Bei der 57 jährigen Patientin liegt ein Zustand nach zweimaliger Magengeschwürsoperation (1 und 11 Jahre vor der Nachuntersuchung) und Gallenblasenresektion (2 Jahre vor der Nachuntersuchung) vor. Jetzt besteht der Verdacht auf eine biliäre Leberzirrhose. An beiden Patienten (56 und 58 Jahre) war eine Magenresektion nach Billroth II wegen eines Adenokarzinoms ohne Metastasen im einen Falle und eines Ulcus ventriculi mit beginnender karzinomatöser Entartung im anderen Falle vorgenommen worden. In beiden Fällen lag die Operation zur Zeit der Nachuntersuchung 4 Jahre zurück.

Der postoperative Verlauf war in allen drei Fällen komplikationslos. Zur Zeit der Nachuntersuchung war röntgenologisch kein Rezidiv nachweisbar. In einem Falle bestand jedoch ein erhebliches Säuredefizit, sowohl der gebundenen, als auch der freien Salzsäure.

IIb) Patienten nach kleinen operativen Eingriffen

Bei den drei Personen dieser Gruppe handelt es sich um zwei Patienten und eine Patientin im Durchschnittsalter von 50 Jahren, an denen kurze Zeit vor dem ACTH-Stress kleine operative Eingriffe vorgenommen worden waren. Sie werden bei der Besprechung der Untersuchungsergebnisse näher beschrieben werden.

5. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Bei den von uns nachuntersuchten Personen liessen sich auf Grund der Untersuchungsergebnisse für die Angehörigen Gruppen Ia 1, Ia2, IIa 1 und IIa 2 gewisse Gruppengesetzmässigkeiten ermitteln, so dass es gerechtfertigt er-

scheint, bei der Auswertung der Ergebnisse die Durchschnittswerte der jeweiligen Gruppen zugrunde zu legen.

Für die Angehörigen der Gruppe IIb ergaben sich nur in zwei Fällen annähernd gleiche Ergebnisse in Bezug auf die Serumeiweisszusammensetzung und die Reaktion auf den ACTH-Stress.

Wir wollen zunächst auf die Gruppe IIb und Ib eingehen, um dann vergleichende Betrachtungen über die Gruppen Ia 1, Ia 2, IIa 1 und IIa 2 anzuschliessen.

IIb) Patienten nach kleinen operativen Eingriffen

1) 50 jähriger Patient. 9 Tage vor dem ACTH-Stress erfolgte die operative Behandlung einer Unterschenkelfraktur (Rushpin).
2) 55 jährige Patientin, 16 Tage vor der Nachuntersuchung wurde eine Appendektomie ausgeführt.
3) 47 jähriger Patient. Vor 29 Tagen erfolgte die operative Behandlung einer Tibia- und Radiusfraktur.

Bei allen drei Patienten war der postoperative Verlauf komplikationslos. Alle befanden sich zur Zeit der Nachuntersuchung im besten AZ und EZ.

Ergebnisse

Alle drei Personen haben ein normales Gesamteiweiss, jedoch liegt es bei der Patientin mit 5,93 g% und 6,44 g% an der unteren Grenze der Norm.

In allen drei Fällen sind die Albumine leicht erniedrigt. Bei den Patienten 2 und 3 sprechen erhöhte Gammaglobulinwerte (24,9 Relativ-% und 25,1 Rel.% vor, 18,5 Rel.% und 20,9 Rel.% nach der Infusion) für eine gute Abwehrlage. In beiden Fällen sind die Alpha 1-Globuline mässig erhöht. Im Fall 2 finden wir erniedrigte Gammaglobulinwerte (11,4 Rel.% vor, 9,4 Rel.% nach der Infusion). Da die Operation in diesem Falle erst 9 Tage zurückliegt, handelt es sich hier höchstwahrscheinlich um eine vorübergehende Abwehrschwäche. Auffällig sind hier die hohen Alpha 2-Globulinwerte, was auf einen erhöhten Eiweissumsatz schliessen lässt.

Ib) Milzexstirpation aus verschiedenen Indikationen

1) 17 jährige Patientin in gutem AZ und EZ.
   1 Jahr vor der Nachuntersuchung wurde die Milz wegen eines mannskopfgrossen zystischen Tumors serösen Inhaltes entfernt.
2) 26 jährige Patientin in gutem AZ und EZ.
   Hier wurde vor 5 Jahren die Exstirpation einer gesunden Milz wegen einer genuinen Milzzyste ausgeführt. Aus der Zyste entleerten sich 2 1/2 Liter blutiger Flüssigkeit.

Der postoperative Verlauf war in beiden Fällen komplikationslos. Postoperative Infektionen traten nicht auf.

Ergebnisse

Das Gesamteiweiss zeigt bei beiden Patientinnen normale Werte (6,94 g%; 6,17 g%). Die Albuminwerte von 61,4, bzw. 61,6 Relativ-% liegen an der oberen Grenze der Norm. Auffällig sind niedere Gammaglobulinwerte von 9,9 im ersteren und 12,2 Relativ-% im letzteren Falle. Alle übrigen Fraktionen weisen keine Besonderheiten auf.

Nach dem ACTH-Stress ist das Gesamteiweiss im ersten Fall um 0,6 Gramm-% gefallen um am nächsten Tage wieder auf den Ausgangswert zurückzukehren. Bei der zweiten Patientin erfolgt ein Anstieg um 1,1 Gramm-%, um am folgenden Tage um nur 0,2 Gramm-% wieder zu sinken.

Auffällig ist ein Ansteigen der Albuminwerte nach der Infusion, im ersteren Falle um 8 Relativ-%, im letzteren um 3 Relativ-%. In den Gamma-Globulinfraktionen erfolgt infolge der depressiven Wirkung des ACTH auf das antikörperbildende System ein geringer Abfall.

Die Ausgangswerte beider Hormongruppen sind in beiden Fällen normal und zeigen nach dem ACTH-Stress einen deutlichen Anstieg.

3) Bei der 40 jährigen Patientin wurde vor 5 Jahren eine um das Sechsfache vergrösserte Milz wegen einer erworbenen hämolytischen Anämie entfernt. Eine seit 10 Jahren bestehende, intensiv behandelte Lues könnte für die Entstehung des Krankheitsbildes verantwortlich gemacht werden. Auch die, drei Jahre vor der Nachuntersuchung, aufgetretenen allergischen Beinekzeme, die noch nicht, trotz mehrmaliger stationärer Behandlung in der Dermatologischen Universitätsklinik, ganz abgeheilt sind, müssen im Sinne einer Sensibilisierungsbereitschaft gedeutet werden. Die serologischen Reaktionen sind noch positiv.

Durch die Entfernung der Milz wurde die hämolytische Anaemie etwas gebessert.

Ergebnisse

Das Gesamteiweiss ist normal (8,0 g%). Die Albumine liegen mit 54 Relativ-% an der unteren Grenze der Norm. Die hohen Gamma-Globulinwerte von 23,9 Relativ-% sind Ausdruck einer allergischen Bereitschaft. Die Alpha 2-Globuline sind leicht erhöht.

Nach der Infusion ist das Gesamteiweiss um 0,6 Gramm-% gefallen, um am folgenden Tage wieder gering anzusteigen (um 0,2 Gramm-%). In der Gamma-Globulinfraktion fallen die Werte nach der Infusion um 5 Relativ-%, am folgenden Tage steigen sie jedoch wieder um 7 Relativ-%. Die Albumine fallen

nach dem ACTH-Stress nur ganz gering, auch in den Alpha-Globulinfraktionen zeigt sich nur eine geringe Reaktion.

Die Ausgangswerte beider Hormongruppen sind stark erniedrigt: Glukokortikoide 4,3 mg, 17-Ketosteroide 2,5 mg, jedoch steigen sie nach der Infusion bei den Glukokortikoiden um das 4 1/2-fache auf 19,2 mg und bei den Ketosteroiden um das 3 1/2-fache auf 12,6 mg.

4) Bei der 22 jährigen Patientin wurde vier Jahre vor der Nachuntersuchung eine erkrankte Milz wegen eines erworbenen hämolytischen Ikterus entfernt. Der histologische Befund ergab eine herdförmige verkäsende produktive Tuberkulose der Milz, die für die hämolytische Anämie ätiologisch verantwortlich gemacht werden muss. Die Operation führte zu keiner Besserung des Krankheitsbildes.

Ergebnisse

Das Elektrophoresebild unterscheidet sich grundsätzlich von dem der vorher beschriebenen Patientin.

Das Gesamteiweiss mit 6,55 Gramm-% liegt an der unteren Grenze der Norm. Nach dem ACTH-Stress sieht man fast keine Reaktion.

Auffällig sind die hohen Albuminwerte von 69,9 und 70,9 Relativ-% vor der Infusion, die unmittelbar hinterher noch auf 73,3 Relativ-% ansteigen, um am folgenden Tage auf 64,4 Relativ-% zu sinken. Da das Bilirubin in der Albuminfraktion transportiert wird, handelt es sich möglicherweise um eine kompensatorische Erhöhung dieser Fraktion.

Die schlechte Abwehrlage der Patientin zeigt sich in den sehr niedrigen Gamma-Globulinwerten: vor der Infusion 9,1 und 8,7 Relativ-%, nach dem ACTH-Stress erfolgt ein Anstieg auf 10,8 und am darauffolgenden Tag ein weiteres Ansteigen auf 13,5 Relativ-%. Das Elektrophoresebild zeigt erniedrigte Alpha 2-Globulinwerte (vor ACTH 5,1 Relativ-%, nach ACTH 3,8 Relativ-%), wie sie von STUDNITZ als typisch für Krankheiten mit hämolytischen Erscheinungen beschrieben wurden.

Auch die Ausscheidungswerte der Hormone lassen eine schlechte Reaktionslage der Patientin erkennen. Die leicht erhöhten Glukokortikoide von 21,7 mg vor ACTH erhöhen sich 24 Stunden später nur auf 23,8 mg um am darauffolgenden Tage wieder auf 18 mg abzusinken. Die 17-Ketosteroide sind mit 11,5 mg zwar normal, jedoch erfolgt nach der ACTH-Belastung nur ein geringer Anstieg auf 12,6 mg und am Tage darauf wieder ein Absinken auf 9,8 mg.

5) 22 Jährige Patientin in schlechtem AZ.
1 Jahr vor der Nachuntersuchung wurde die Milz wegen einer Splenomegalie infolge kongenitaler Venenmissbildung entfernt. Zur Zeit der Nachuntersuchung

besteht ein Subileus, der, wie sich bei einer späteren Operation herausstellt, durch Verwachsungen der linken Kolonflexur mit der hinteren Bauchwand und dem Omentum majus bedingt ist.

Ergebnisse

Das Gesamteiweiss ist mit 7,24 und 7,81 Gramm-% an der oberen Grenze der Norm. Während der ACTH-Infusion steigt es ganz minimal an, um am Tage darauf auf 6,49 Gramm-% abzusinken.

Die Albumine (47,1 und 51,2 Relativ-%) steigen während der Infusion auf 60,2 Relativ-%, um einen Tag später wieder unter den Ausgangswert auf 43,4 Relativ-% zu fallen.

Die erhöhten Gamma-Globulinwerte (21,7 und 19,9 Relativ-%) sind Ausdruck einer durch den Subileus bedingten Abwehrsituation. Unmittelbar nach der ACTH-Infusion sind sie auf 11,0 Relativ-% abgefallen, um am Tage darauf wieder auf 20,6 Relativ-% anzusteigen.

Die Alpha 1-Globuline zeigen leicht erhöhte Werte (9,6 und 7,6 Relativ-% vor, 9,4 und 7,4 Relativ-% nach der Infusion).

Die Ausscheidungswerte der Hormone spiegeln eine äusserst ungünstige Reaktionslage der Patientin wieder. Die leicht erhöhten Glukokortikoide (20,8 mg) sind in den ersten 24 Stunden nach der Infusion auf 19,2 mg abgesunken und am folgenden Tage noch weiter auf 10,8 mg.

Bei den 17-Ketosteroiden erfolgt ein ganz geringer Anstieg von 6,7 mg vor ACTH auf 7,6 mg nach der Infusion, um einen Tag später auf 4,9 mg abzusinken.

Gegenüberstellung der Gruppen mit Magen- oder Kardiaresektion

(Unseren Abbildungen haben wir jeweils absichtlich die gleiche Masseinteilung zugrundegelegt, damit schon aus der graphischen Darstellung der Untersuchungsergebnisse die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ersichtlich sind.)

A) Gesamteiweiss und Hormonausscheidung

1. Maligne: Milz entfernt - Milz belassen (Abb. 1)

Gesamteiweiss:

Das Gesamteiweiss ist bei beiden Gruppen im Bereich der Norm, jedoch liegen die Ausgangswerte bei den Milzentfernten mit 7,5 und 7,38 Gramm-% höher als bei den Milzbelassenen mit 6,78 und 6,98 Gramm-%.

In ihrer Reaktion auf den ACTH-Stress können wir deutliche Unterschiede

feststellen. Die Milzbelassenen zeigen nach der ACTH-Infusion nur eine geringe abfallende Tendenz, bei den Milzentfernten ist das Gesamteiweiss um 0,42 Gramm-% gefallen, so dass es hier fast zu einer Berührung der Kurven kommt. Am folgenden Tage wird ein entgegengesetztes Verhalten beider Gruppen deutlich: bei den Milzbelassenen erfolgt ein weiteres Absinken der Werte auf 6,79 Gramm-%, bei den Milzentfernten hingegen ein Ansteigen der Werte auf 7,35 Gramm-%. Am zweiten Tage nach der ACTH-Infusion zeigt das Gesamteiweiss in beiden Gruppen einen deutlichen Abfall, der jedoch bei den Milzentfernten steiler ist, so dass bei ihnen der Wert von 6,64 Gramm-% erreicht wird, bei den Milzbelassenen der Wert von 6,31 Gramm-%.

Hormonausscheidung

Die Ausgangswerte beider Hormongruppen liegen bei den Milzentfernten niedriger als bei den Milzbelassenen (Glukokortikoide 15,0 mg gegenüber 17,5 mg, 17-Ketosteroide 7,25 mg gegenüber 8,9 mg).

Nach der ACTH-Infusion erfolgt bei den Milzbelassenen ein Anstieg der Glukokortikoide um das Doppelte auf 32,3 mg während er bei den Milzentfernten nur das 1 1/2-fache des Ausgangswertes beträgt (25,1 mg). Im weiteren Verlauf erreichen bei den Milzbelassenen die Glukokortikoide am dritten Tag wieder die Höhe ihres Ausgangswertes, während bei den Milzentfernten nach einem Abfall um 6,3 mg ein erneuter Anstieg fast auf die Höhe des nach der ACTH-Infusion erreichten Gipfels beobachtet wird.

Wie schon erwähnt, liegen die Werte der 17-Ketosteroidausscheidung bei den Milzentfernten tiefer als bei den Milzbelassenen.

Der Kurvenverlauf zeigt innerhalb der beiden Patientengruppen ein paralleles Verhalten zu den Glukokortikoiden, jedoch sind die Ausschläge viel geringer. Der Anstieg nach der ACTH Infusion beträgt bei beiden Patientengruppen ca. 3 mg. Wie die Glukokortikoide kehren auch die 17-Ketosteroide bei den Milzbelassenen auf die Höhe des Ausgangswertes zurück, während sie bei den Milzentfernten erneut ansteigen (Abb. 10).

Beurteilung:

Gesamteiweiss: Die höheren Gesamteiweisswerte bei den Milzentfernten könnten mit den niedrigeren Glukokortikoidwerten dieser Gruppe erklärt werden.

Für die Milzentfernten kann eine direkte Abhängigkeit des Gesamteiweisses von den Glukokortikoiden festgestellt werden: jeder Anstieg der Hormone entspricht einem Abfall des Gesamteiweisses und umgekehrt.

Das Verhalten des Gesamteiweisses bei den Milzbelassenen auf den ACTH-Stress mit einem langsam einsetzenden, aber stetigen Abfall ist günstiger zu beurteilen als das der Milzentfernten.

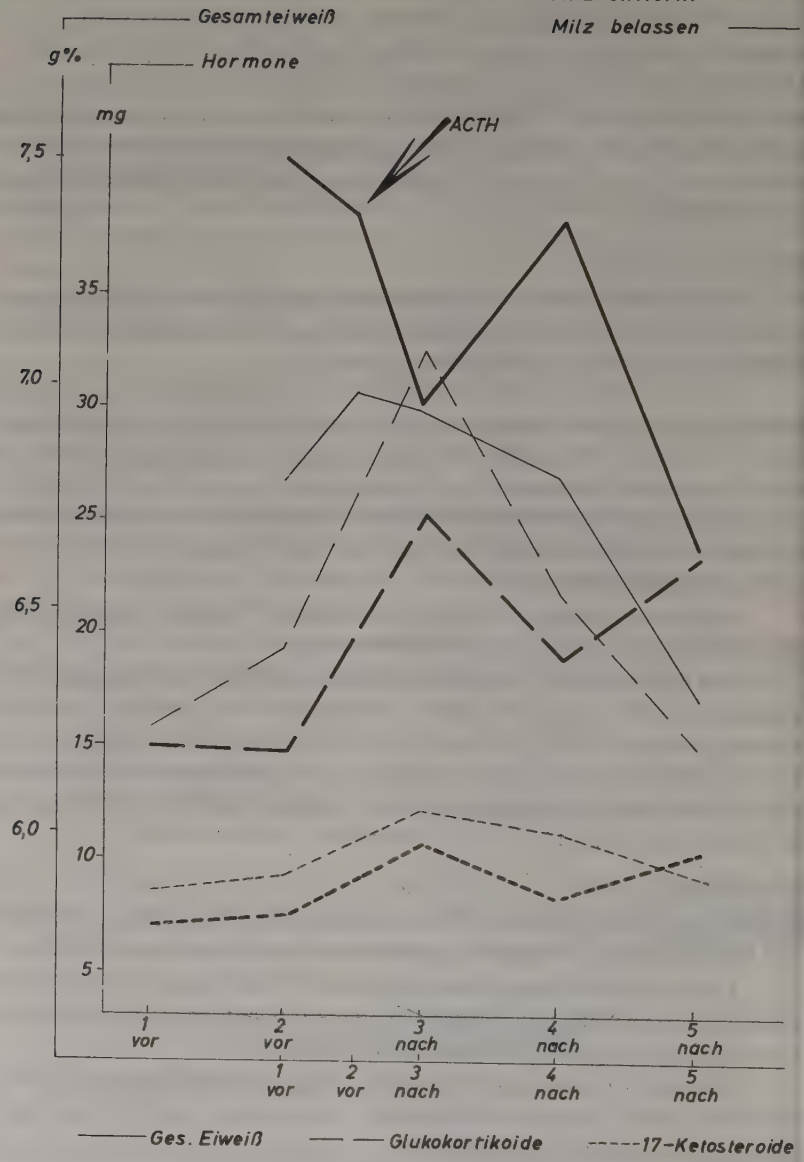
Hormone: Die Nebennierenfunktion ist in der Gruppe der Milzbelassenen sowohl für die Glukokortikoide, als auch für die 17-Ketosteroide günstiger zu beurteilen.

Abb. 1

Maligne

Milz entfernt

Milz belassen



2. Benigne: Milz entfernt - Milz belassen (Abb. 2)

Gesamteiweiss

Beim Vergleich dieser beiden Gruppen wird das entgegengesetzte Verhalten der Milzentfernten gegenüber den Milzbelassenen noch deutlicher. Hier liegen jedoch die Ausgangwerte bei den Milzbelassenen (7, 16 und 7, 5 Gramm-%) höher als bei den Milzentfernten (7, 0 und 6, 45 Gramm-%).

Während der ACTH-Infusion erfolgt bei den Milzbelassenen ein Abfall um 0, 39 Gramm-% und 7, 11 Gramm %. Am ersten Tage nach dem ACTH-Stress zeigt sich kaum eine Veränderung des Wertes, während er am zweiten Tage danach steil um 1, 21 Gramm-% auf 5, 92 Gramm-% absinkt.

Bei den Milzentfernten hingegen zeigt sich während der Infusion und am ersten Tage danach ein stetiges Ansteigen des Gesamteiweisses, so dass es am ersten Tage nach der Infusion zu einem Überschneiden der Kurven kommt. An diesem Tage liegt das Gesamteiweiss bei den Milzentfernten um 1, 7 Gramm-% höher als bei den Milzbelassenen. Der Abfall des Gesamteiweisses am zweiten Tage nach dem ACTH-Stress ist mit 0, 3 Gramm-% weniger steil als bei den Milzbelassenen.

Hormonausscheidung

Im Gegensatz zu den malignen Erkrankungen (Abb. 1) liegen die Ausgangswerte beider Hormongruppen bei den Milzentfernten höher als bei den Milzbelassenen, die der 17-Ketosteroide sogar fast doppelt so hoch, nach dem ACTH-Stress jedoch ergibt sich für die Glukokortikoide, wie bei den Malignen, ein besserer Anstieg bei den Milzbelassenen.

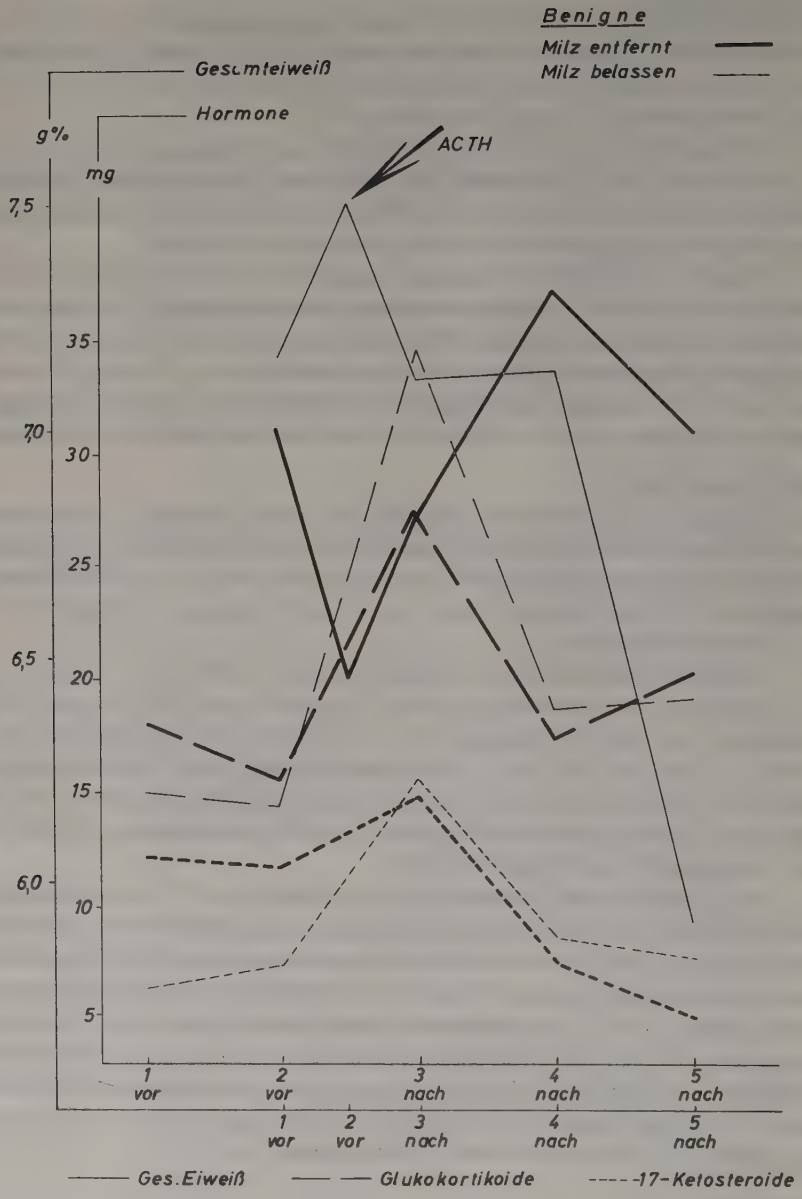
Bei den Milzentfernten messen wir nach der ACTH Infusion einen Anstieg der Glukokortikoidausscheidung um das 1, 6-fache (von 17, 7 mg auf 27, 1 mg), während er bei den Milzbelassenen das 2, 3-fache des Ausgangswertes erreicht (von 14, 7 mg auf 34, 2 mg). Im weiteren Verlauf erfolgt bei beiden ein Abfall der Werte und am dritten Tage nach der Infusion ein Anstieg, der bei den Milzentfernten sehr viel deutlicher ist. Bei beiden Patientengruppen wird das Niveau der Ausgangswerte nicht wieder erreicht.

Wie schon erwähnt, liegen die Ausgangswerte der 17-Ketosteroidausscheidung bei den Milzentfernten etwa doppelt so hoch wie bei den Milzbelassenen (12, 1 mg gegenüber 6, 8 mg). Nach der ACTH-Infusion zeigen sich jedoch zwischen beiden deutliche Unterschiede. Während die Milzbelassenen eine gute Reaktion mit einem Anstieg um 8, 1 mg erkennen lassen, erreicht der Anstieg bei den Milzentfernten mit 3, 1 mg nicht einmal ganz die Ausscheidungsgrösse der Milzbelassenen. Im weiteren Verlauf erfolgt ein paralleles Absinken der Werte, so dass am dritten Tage nach dem ACTH-Stress in beiden Gruppen weniger 17-Ketosteroide ausgeschieden werden als vor der ACTH-Infusion.

Beurteilung:

Gesamteiweiss: Auf Grund der höheren Ausgangswerte des Gesamteiweisses müssen die Milzbelassenen günstiger beurteilt werden als die Milzentfernten. Das deutliche Ansteigen des Gesamteiweisses bei den Milzentfernten nach der ACTH-Infusion ist ebenfalls, wie bei den Malignen, ungünstig zu beurteilen.

Abb. 2


Benigne
Milz entfernt
Milz belassen
Gesamteiweiß
Hormone
g%
mg
ACTH
7,5
7,0
6,5
6,0
35
30
25
20
15
10
5
1 vor
2 vor
3 nach
4 nach
5 nach
Ges. Eiweiß
Glukokortikoide
17-Ketosteroide

Auf Grund der deutlich höheren 17-Ketosteroide müssten wir bei den Milzentfernten höhere Gesamteiweisswerte vor der ACTH-Infusion erwarten. Nach dem ACTH-Stress zeigt sich für die Milzentfernten wiederum eine direkte Abhängigkeit des Gesamteiweisses von den Glukokortikoiden.

Hormone: Wie bei den Malignen ist die Gruppe der Milzbelassenen auf Grund ihrer besseren Reaktion auf den ACTH-Stress günstiger zu beurteilen als die Gruppe der Milzentfernten.

3. Milz entfernt: Maligne - Benigne (Abb. 3)

Nachdem wir bei den Malignen und bei den Benignen die Milzentfernten den Milzbelassenen gegenübergestellt haben, wollen wir anschliessend bei den Milzentfernten die Malignen mit den Benignen vergleichen, um zur Beantwortung folgender zwei Fragen zu gelangen:

1. Welche Übereinstimmungen ergeben sich infolge der Milzentfernung?
2. Wie unterscheiden sich innerhalb der Gruppe der Milzentfernten die Malignen von den Benignen?

Gesamteiweiss

Entgegen unserer Erwartung ist das Gesamteiweiss bei den Malignen höher als bei den Benignen (7,5 und 7,38 Gramm-% bei den Malignen, 7,0 und 6,45 Gramm-% bei den Benignen).

Während der ACTH-Infusion erfolgt bei den Malignen ein Absinken der Werte auf 6,96 Gramm-%, bei den Benignen hingegen ein Ansteigen auf 6,8 Gramm-%. Am ersten Tage nach dem ACTH-Stress zeigen beide Gruppen durch einen Anstieg ein paralleles Verhalten, so dass die Kurven mit 7,35 Gramm-% bei den Bösartigen und mit 7,3 Gramm-% bei den Gutartigen fast die gleiche Höhe erreichen. Am Tage darauf kommt es wiederum in beiden Gruppen zu einem Abfall, der jedoch bei den Malignen so steil ist, dass er unter den Ausgangswert zu liegen kommt, während bei den Benignen das Niveau des Ausgangswertes erreicht wird.

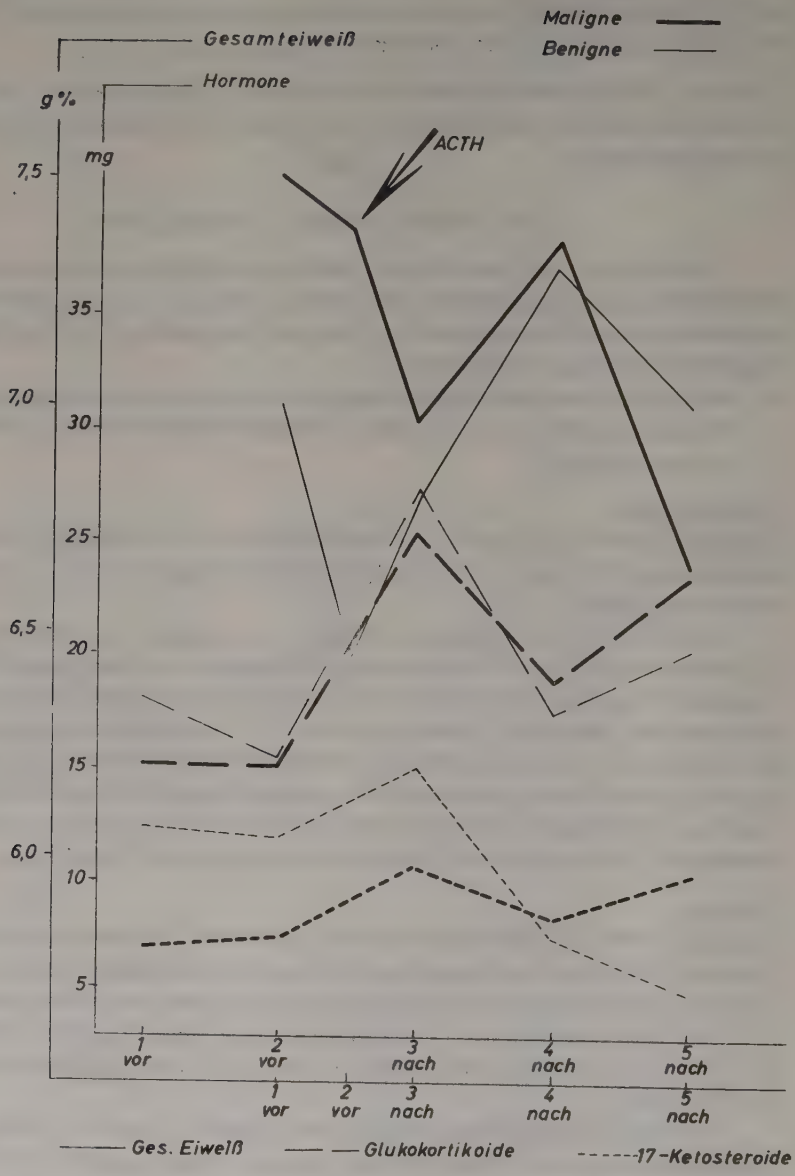
Hormone

In Bezug auf die Glukokortikoidausscheidung ergeben sich kaum Unterschiede, wenngleich die Ausscheidungsgrössen der Benignen etwas höher liegen als die der Malignen. Beide zeigen eine ungenügende Reaktion auf den ACTH-Stress.

Die Ausgangswerte der 17-Ketosteroidausscheidung liegen bei den Benignen mit 12,3 und 11,8 mg fast doppelt so hoch wie bei den Malignen mit 7,0 und 7,5 mg.

Nach der ACTH-Infusion zeigen beide Gruppen einen etwa gleichgrossen Ausschlag. Am zweiten Tage erfolgt in beiden Gruppen ein Absinken der Ausscheidungswerte, der jedoch bei den Benignen sehr viel ausgeprägter ist, so dass diese weniger ausscheiden als die Malignen. Am Tage darauf sehen wir ein Auseinanderweichen der Kurven: die Malignen kehren auf das Niveau nach der ACTH-Infusion zurück, während die Benignen noch weiter absinken.

Abb. 3


Milz entfernt
Maligne
Benigne
Gesamteiweiß
Hormone
g %
mg
ACTH
7,5
7,0
6,5
6,0
35
30
25
20
15
10
5
1 vor
2 vor
3 nach
4 nach
5 nach
1 vor
2 vor
3 nach
4 nach
5 nach
Ges. Eiweiß
Glukokortikoide
17-Ketosteroide

Beurteilung:

Gesamteiweiss: Es lässt sich keine Abhängigkeit des Gesamteiweisses von den Ausscheidungsgrössen der Hormone feststellen. Da die 17-Ketosteroide bei den Benignen fast doppelt so hoch wie bei den Malignen -bei nahezu übereinstimmenden Ausscheidungsgrössen der Glukokortikoide- liegen, müsste man auch einen höheren Gesamteiweissgehalt bei den Benignen erwarten. Genau das Gegenteil ist der Fall.

Auffällig ist das parallele Verhalten des Gesamteiweisses am ersten und zweiten Tage nach der ACTH-Infusion. Hier zeigt sich insofern eine Abhängigkeit von den Glukokortikoiden als ein Abfall der Hormone mit einem Anstieg des Gesamteiweisses parallel geht und umgekehrt.

Hormone: Auf Grund der unzureichenden Reaktion auf den ACTH-Stress müssen wir die Reaktionslage der Patienten, denen die Milz entfernt wurde, ungünstig beurteilen.

4. Milz belassen: Maligne - Benigne (Abb. 4)

Diese beiden Patientengruppen, bei denen keine Milzexstirpation erfolgt ist, zeigen im Gegensatz zu den Patienten mit Milzentfernung Ergebnisse, wie wir sie beim Vergleich von Malignen und Benignen erwarten müssen.

Gesamteiweiss

Das Gesamteiweiss liegt bei den Benignen höher als bei den Malignen. Beide Gruppen reagieren auf den ACTH-Stress mit einem Absinken der Werte, wie dies normalerweise zu erwarten ist. Die beiden Gruppen unterscheiden sich aber insofern voneinander, als bei den Malignen ein kontinuierlicher Abfall erfolgt, während bei den Milzbelassenen erst am zweiten Tag nach dem ACTH-Stress ein steiler Abfall der Werte eintritt, so dass sich hier die beiden Kurven schneiden.

Hormone

In Bezug auf die Glukokortikoidausscheidung ergeben sich kaum Unterschiede. Die Benignen zeigen eine etwas bessere Reaktion auf den ACTH-Stress.

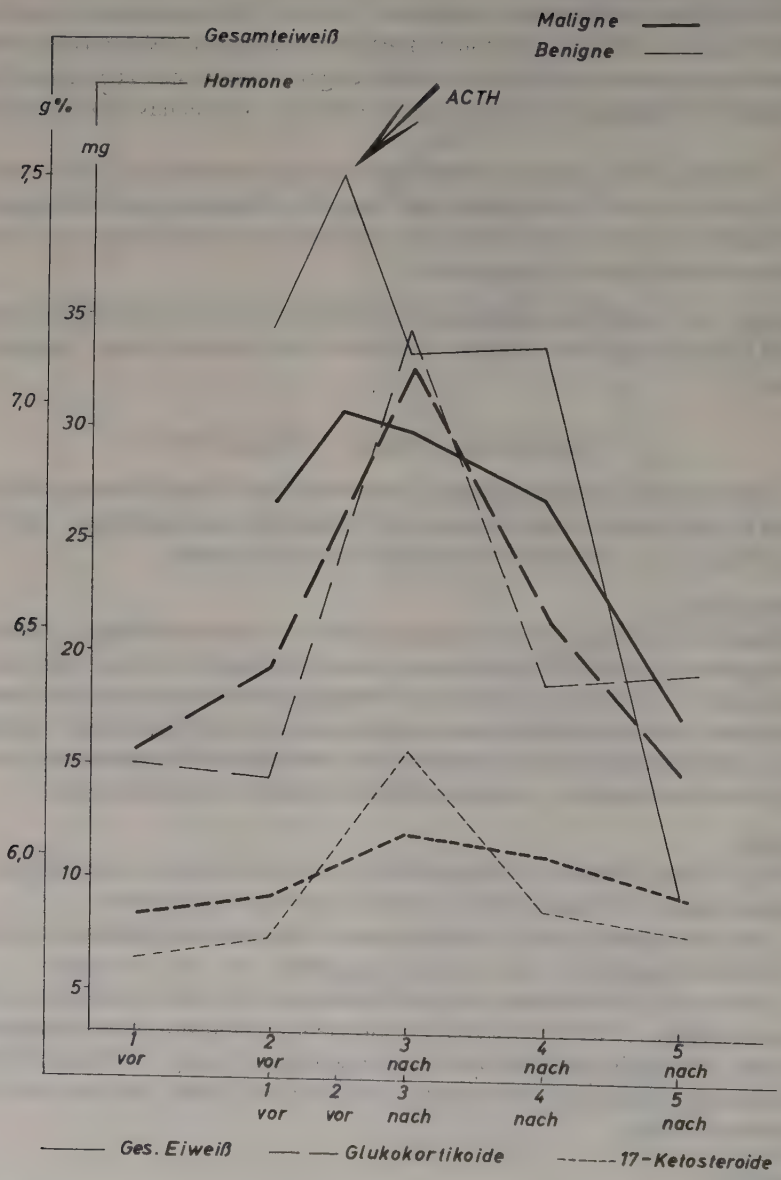
Die Ausgangswerte der 17-Ketosteroide liegen bei den Malignen etwas höher als bei den Benignen (8,5 und 9,3 mg gegenüber 6,4 und 7,4 mg).

Nach der ACTH-Infusion zeigen die Benignen eine weitaus bessere Reaktion als die Malignen. Während die ersteren auf über das Doppelte ihres Ausgangswertes ansteigen, erfolgt bei den letzteren nur ein geringer Anstieg, der etwa dem der Milzentfernten entspricht. Im weiteren Verlauf kehren beide Gruppen auf ihre Ausgangswerte zurück.

Beurteilung

Auf Grund der höheren Gesamteiweisswerte sind die Benignen günstiger zu beurteilen als die Malignen. Verglichen mit den Patienten, bei denen die Milz entfernt wurde, ist die Reaktion auf den ACTH Stress für beide Gruppen der Milzbelassenen eine eindeutig bessere. Bei den letzteren ergibt sich für die Benignen eine günsti-

Abb. 4


Milz belassen
Maligne
Benigne
Gesamteiweiß
Hormone
g%
mg
ACTH
7,5
7,0
6,5
6,0
35
30
25
20
15
10
5
1 vor
2 vor
3 nach
4 nach
5 nach
1 vor
2 vor
3 nach
4 nach
5 nach
Ges. Eiweiß
Glukokortikoide
17-Ketosteroide

gere Prognose, da sie, insbesondere in den Ketosteroiden, eine bessere Reaktion zeigen.

B) Vergleichende Untersuchungen der Serumeiweissfraktionen

Wenngleich die Höhe des Gesamteiweisses gewisse prognostische Aussagen erlaubt, so ist für die endgültige Beurteilung der Reaktionslage eines Patienten das Ausmass der Dysproteinämie entscheidend.

Im folgenden wollen wir die Albuminfraktion einerseits und die Gamma-Globulinfraktion und die Summe der Gamma-und Beta-Globulinfraktionen andererseits einander gegenüberstellen.

Bei der Beurteilung der Gamma-Globuline müssen wir berücksichtigen, ob ein malignes oder ein benignes Leiden vorliegt. Erhöhte Gamma-Globuline bei Karzonomträgern, die mit einer ausgesprochenen Hypalbuminämie einhergehen, sind nicht mit einer gesteigerten Abwehrlage des Organismus identisch, da es sich bei diesen Antikörpern u.E. hauptsächlich um spezifische gegen durch den pathologischen Zellstoffwechsel der Tumoren entstandene Gifte handelt. Stark erhöhte Gamma-Globulinwerte sprechen u.E. für einen Leberschaden oder kündigen bei malignen Tumoren das Finalstadium an.

1. Maligne: Milz entfernt und Milz belassen (Abb.5)

Albumine

Beide Patientengruppen zeigen eine Verminderung der Albuminanteile, die jedoch bei den Milzentfernten sehr viel ausgeprägter ist als bei den Milzbelassenen. Den Ausgangswerten von 53,5 und 50,0 Relativ-% bei den ersteren stehen Werte von 56,0 und 57,9 Relativ-% bei den letzteren gegenüber.

In ihrer Reaktion auf den ACTH-Stress verhalten sich die Gruppen entgegengesetzt. Während bei den Milzbelassenen unmittelbar nach der Infusion ein Absinken der Werte auf 55,2 Relativ-% zu beobachten ist, zeigen die Milzentfernten einen ganz geringen Anstieg. Am Tage danach erfolgt bei den ersteren ein Anstieg der Werte auf 59,2 Relativ-%, bei den letzteren ein Absinken auf 48,7 Relativ-%. Am zweiten Tage nach der ACTH-Infusion steigen die Albuminanteile bei den Milzentfernten auf 50,1 Relativ-%, während bei den Milzbelassenen ein geringes Absinken auf 58,8 Relativ-% erfolgt.

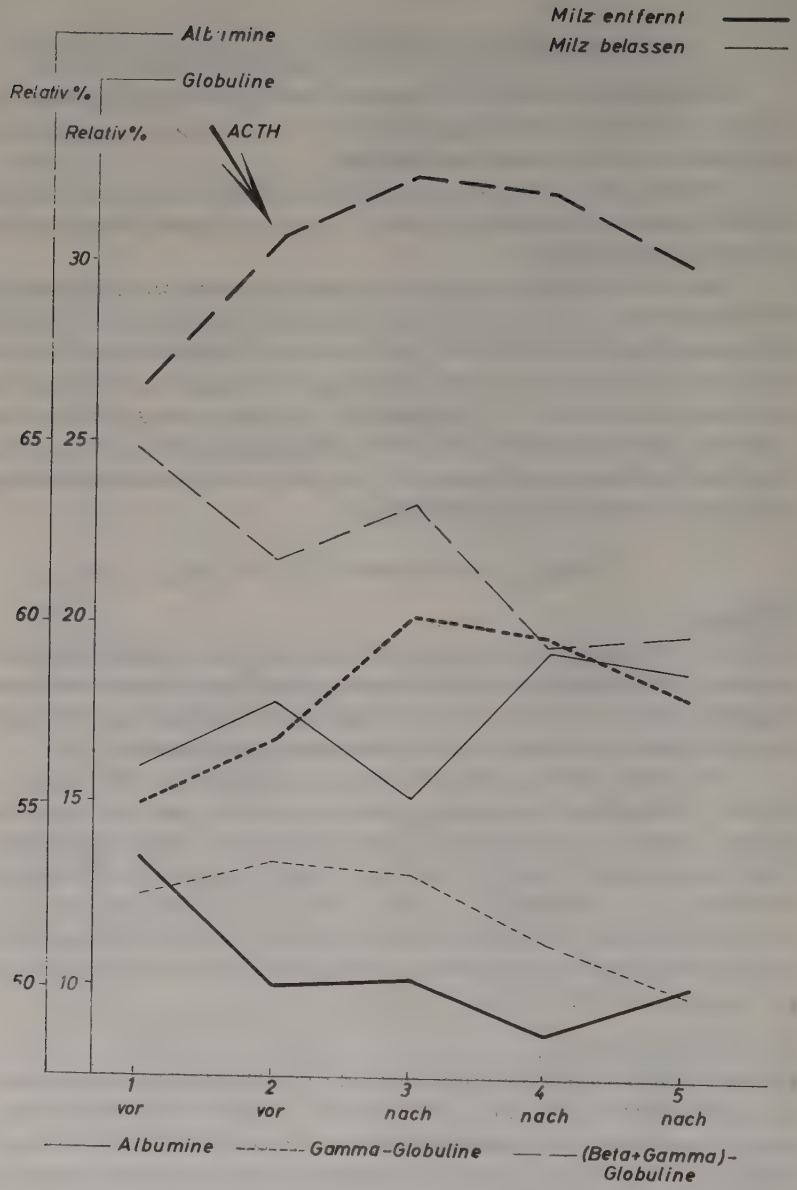
Gamma-Globuline

Für die Gamma-Globulinanteile liegen die Verhältnisse genau umgekehrt: bei den Milzentfernten zeigt sich eine deutliche Hypergammaglobulinämie, , bei den Milzbelassenen sind die Gamma-Globulinwerte normal bis leicht erniedrigt. Den Ausgangswerten von 15,0 und 16,8 Relativ-% bei den ersteren stehen Werte von 12,5 und 13,5 Relativ-% bei den letzteren gegenüber.

Unmittelbar nach der ACTH-Infusion beobachten wir ein Auseinanderweichen der Kurven. Bei den Milzbelassenen ist ein geringes Absinken der Werte auf

Abb. 5

Maligne



13,1 Relativ-% erfolgt, bei den Milzentfernten ein relativ steiler Anstieg um 3,5 Relativ-% auf 20,3 Relativ-%, so dass die Werte an diesem Tage um 7,2 Relativ % differieren.

An den beiden folgenden Tagen tritt in beiden Gruppen ein mässiges kontinuierliches Absinken der Werte ein. Bei den Milzentfernten messen wir am ersten Tage nach der Infusion 19,4 Relativ-% gegenüber 11,3 Realtiv-% bei den Milzbelassenen und am zweiten Tage 18,0 Relativ-% gegenüber 9,8 Relativ-%. Somit beträgt der Unterschied der Gamma-Globulinwerte an diesem Tage zwischen beiden Gruppen 8,2 Relativ-%.

Summe aus Beta- und Gamma Globulinen

Bei der Addition der Beta- und Gamma-Globulinwerte ergeben sich noch deutlichere Unterschiede zwischen den Milzentfernten und Milzbelassenen, da bei den Milzentfernten eine Vermehrung der Beta-Globulinanteile vorliegt.

Den Ausgangswerten von 24,8 und 21,8 Relativ-% bei den Milzbelassenen stehen Werte von 26,6 und 30,6 Relativ-% bei den Milzentfernten gegenüber. Während der ACTH-Infusion steigen die Werte bei beiden Gruppen, bei den ersteren um 1,6 Relativ-% auf 23,4 Relativ-%, bei den letzteren um 1,8 Relativ-% auf 32,4 Relativ-%. Am Tage danach erfolgt bei den Milzentfernten nur ein geringer Abfall auf 31,9 Relativ-%, bei den Milzbelassenen dagegen ziemlich steil bis auf 19,6 Relativ-%, so dass hier die Summe der Beta- und Gamma-Globulinfraktionen bei den Milzbelassenen nur um 0,2 Relativ-% höher liegt als der Gamma-Globulinanteil allein bei den Milzentfernten. An diesem Tage errechnen wir eine Differenz der Werte von 12,3 Relativ-%. Am zweiten Tage nach der ACTH-Infusion zeigt sich bei den Milzbelassenen ein minimales Ansteigen der Werte, bei den Milzentfernten dagegen ein geringer Abfall.

Beurteilung

Auf Grund der Verminderung der Albuminanteile ergibt sich für beide Patientengruppen eine herabgesetzte Reaktionslage, die Milzentfernten müssen jedoch wegen der viel ausgeprägteren Hypalbuminämie und der hohen Beta- und Gamma-Globulinwerte als progronstisch ungünstiger beurteilt werden.

2. Benigne: Milz entfernt und Milz belassen (Abb. 6)

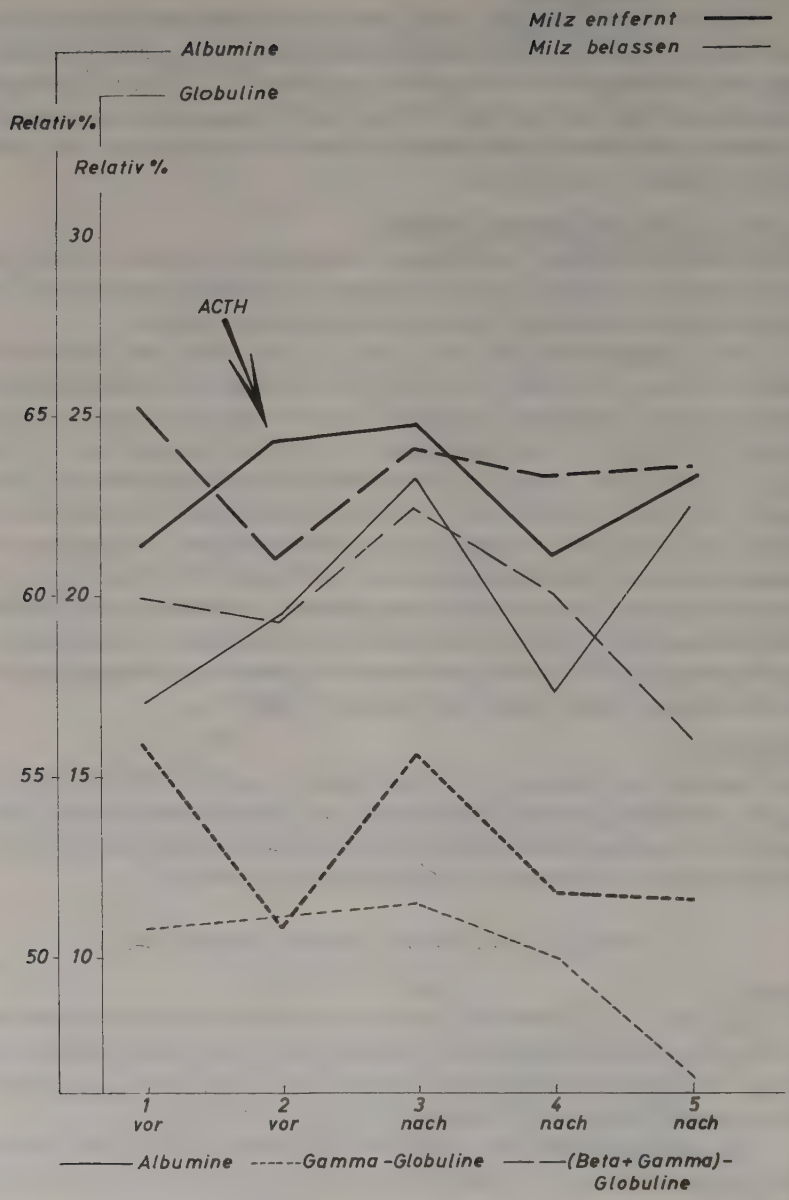
Albumine

Im Vergleich zu den beiden malignen Krankheitsgruppen liegen bei den Benignen die Anteile der Albuminfraktion wesentlich höher. Während bei den Milzentfernten die Albumine mit Werten über 60 Relativ-% leicht erhöht sind, zeigen die Milzbelassenen normale bis leicht erniedrigte Albuminanteile.

Den Ausgangswerten von 61,4 und 64,3 Relativ-% bei den Milzentfernten stehen Werte von 57,0 und 50,4 Relativ-% bei den Milzbelassenen gegenüber.

Beide Gruppen reagieren in gleicher Weise auf den ACTH-Stress, jedoch sind die Ausschläge bei den Milzbelassenen deutlicher. Während der Infusion stei-

Abb. 6


Benigne
Milz entfernt
Milz belassen
Albumine
Globuline
Relativ %
Relativ %
30
25
20
15
10
65
60
55
50
ACTH
1 vor
2 vor
3 nach
4 nach
5 nach
Albumine
Gamma-Globuline
(Beta+Gamma)-Globuline

gen die Milzentfernten nur ganz gering an (64,7 Relativ-%), während bei den Milzbelassenen der Anstieg wesentlich steiler ist (63,2 Relativ-%).

An diesem Tage differieren die Werte nur um 1,5 Relativ-%. Am Tage danach sinken die ersteren auf 61 Relativ-%, die letzteren Relativ-%. Am zweiten Tage nach der Infusion erfolgt wieder ein Anst: rte, der bei den Milzentfernten mit 2 Relativ-% auf 63 Relativ-% weniger ausgeprägt ist als bei den Milzbelassenen mit 5,4 Relativ-% auf 62,2 Relativ-%.

Gamma-Globuline:

Die Gammaglobulinanteile sind bei den Benignen beider Gruppen niedriger als bei den Malignen. Wir beobachten sogar eine Verminderung des Gamma-Globulinanteils, die bei den Milzbelassenen viel deutlicher als bei den Milzentfernten hervortritt. Den Ausgangswerten von 16,0 und 10,9 Relativ-% bei den Milzentfernten stehen Werte von 10,9 und 11,0 Relativ-% bei den Milzbelassenen gegenüber.

In ihrer Reaktion auf den ACTH-Stress unterschieden sie sich insofern, als bei den ersteren während der Infusion eine Erhöhung des Gamma-Globulinanteils um 4,6 Relativ-% erfolgt, während die letzteren nur mit einem geringen Anstieg um 0,5 Relativ-% reagieren. Am folgenden Tage erfolgt bei beiden Gruppen ein Absinken der Werte, der bei den Milzentfernten mit 3,8 Relativ-% auf 11,7 Relativ-% gegenüber den letzteren mit 1,5 Relativ-% auf 10,0 Relativ-% wiederum einen grösseren Ausschlag zeigt. Am zweiten Tage nach der ACTH-Infusion sinken die Werte bei den Milzbelassenen auf ein Minimum von 6,8 Relativ-%, während sie bei den Milzentfernten ungefähr auf der gleichen Höhe mit 11,5 Relativ-% wie am Vortage bleiben.

Summe aus Beta- und Gamma-Globulinen

Bei beiden Gruppen liegen die Beta-Globulinanteile im Bereich der Norm, so dass sich für unsere Betrachtungen keine wesentlichen Anhaltspunkte gewissen lassen.

Beurteilung

Auf Grund der Albuminwerte sind beide Patientengruppen als günstig zu beurteilen. Die erniedrigten Gamma-Globulinwerte bei den Milzbelassenen lassen auf eine verminderte Abwehrlage schliessen, jedoch zeigt diese Patientengfuppe mit einem Abfall der Gamma-Globuline nach dem ACTH-Stress eine normale Reaktion.

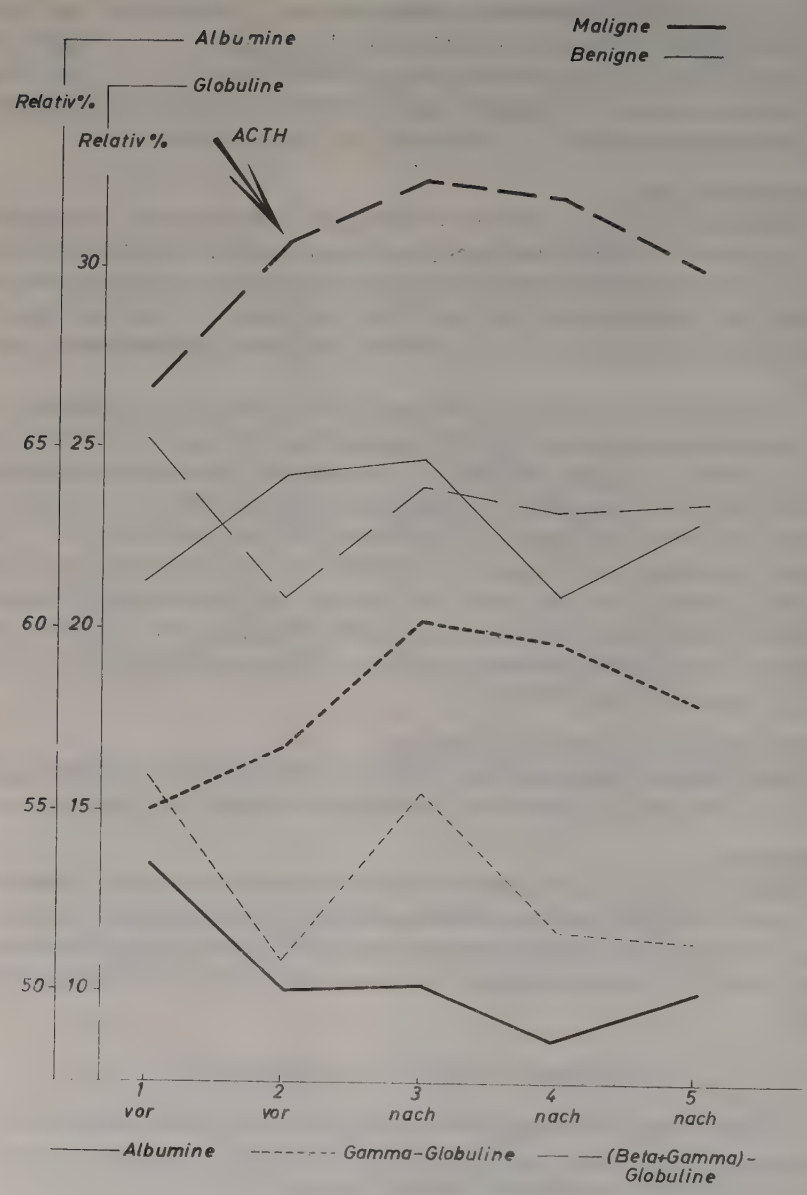
3. Milz entfernt: Maligne - Benigne (Abb. 7)

Diese beiden Patientengruppen stellen in unserer Untersuchungsreihe die beiden grössten Extreme dar, sowohl in Bezug auf die Albuminfraktion, als auch in Bezug auf die Beta- und Gamma-Globulinfraktionen.

Albumine

Der leichten Erhöhung der Albuminanteile bei den Benignen steht die deutliche Hypalbuminämie der Malignen gegenüber. Die Ausgangswerte mit 61,4 und

Abb. 7


Milz entfernt
Maligne
Benigne
Albumine
Globuline
Relativ %
Relativ %
ACTH
30
25
20
15
10
65
60
55
50
1 vor
2 vor
3 nach
4 nach
5 nach
Albumine
Gamma-Globuline
(Beta+Gamma)-Globuline

64,3 Relativ-% bei den ersteren und mit 53,3 und 50,0 Relativ-% bei den letzteren ergeben einen Unterschied von 8,1 bzw. 11,4 Relativ-%.

Beide Gruppen zeigen eine gleichartige Reaktion auf den ACTH-Stress, wenngleich bei den Gutartigen die Ausschläge etwas grösser sind. Unmittelbar nach der Infusion sind beide nur gering angestiegen. Am Tage danach zeigen die Benignen einen Abfall in der Albuminfraktion um 3,7 Relativ-%, die Malignen hingegen nur um 1,6 Relativ %. Einen Tag später erfolgt bei den ersteren ein Ansteigen der Werte um 2 Relativ-%, während er bei den letzteren wiederum weniger, nämlich 1,4 Relativ-%, beträgt.

Gamma-Globuline:

Die Gamma-Globuline zeigen ein genau umgekehrtes Verhältnis: bei den Malignen eine deutliche Erhöhung, bei den Benignen eine geringe Verminderung. Den Ausgangswerten von 16,0 und 10,9 Relativ-% bei den Benignen stehen Werte von 15,0 und 16,8 Relativ-% bei den Malignen gegenüber. In ihrer Reaktion auf den ACTH-Stress ergibt sich wiederum ein gleichsinniges Verhalten beider Gruppen, bei den Benignen beobachten wir, wie bei der Albuminfraktion, deutlichere Ausschläge.

Während der Infusion ist bei den Gutartigen der Globulinanteil um 4,6 Relativ-% auf 15,5 Relativ-% angestiegen, bei den Bösartigen nur um 3,5 Relativ-% auf 20,3 Relativ-%. Am Tage danach erfolgt bei den ersteren ein Absinken der Werte auf 11,7 Relativ-%, bei den letzteren auf 19,6 Relativ-%. An diesem Tage zeigt sich die grösste Differenz der Gamma-Globulinanteile mit 7,9 Relativ-% zwischen beiden Gruppen. Am zweiten Tage nach dem ACTH-Stress fallen die Werte bei den Malignen um 1,6 Relativ-%, bei den Benignen nur ganz gering auf 11,5 Relativ-%.

Summe aus Beta- und Gamma-Globulinen

Bei der Addition der Beta- und Gamma-Globulinfraktion treten die Unterschiede zwischen den Malignen und Benignen noch deutlicher hervor. Wiederum zeigen die ersteren eindeutig höhere Werte. Unmittelbar nach dem ACTH-Stress ergibt sich zwischen beiden Gruppen ein Unterschied von 8,4 Relativ-%, am Tage darauf von 8,1 Relativ-% und am zweiten Tage nach der ACTH-Infusion von 6,6 Relativ-%.

Beurteilung

Auf Grund der verminderten Albuminanteile und der stark erhöhten Beta- und Gamma-Globulinanteile müssen die Milzentfernten mit malignen Tumoren des Magens prognostisch ungünstiger beurteilt werden als die Milzentfernten mit benignen Tumoren des Magens. Die hohen Albuminwerte bei den letzteren sind als prognostisch günstig zu bewerten, die leicht erniedrigten Gamma-Globulinwerte lassen jedoch eine gewisse Abwehrschwäche erkennen.

Die hohen Gamma-Globulinwerte zeigen, dass das RES auch nach der Entfernung seines grössten zusammenhängenden Organs zur Antikörperbildung ausreicht.

Die vermehrten Gamma-Globuline nach dem ACTH-Stress stammen entweder aus den Speichern der Lymphräume des Abdomens und der Leber oder sie werden im verbleibenden RES gebildet und ins Blut abgegeben. Im letzteren Falle läge eine er-

höhte Sensibilisierungsbereitschaft des RES infolge der Milzentfernung vor, das auf jede Art einer Belastung mit einer Produktion von Antikörpern antwortet.

4. Milz belassen: Maligne und Benigne (Abb. 8)

Beim Vergleich der Abbildungen 7 und 8 zeigt sich deutlich, dass zwischen den Malignen und Benignen, bei denen die Milz belassen wurde, nicht so grosse Unterschiede bestehen, wie bei den entsprechenden Gruppen mit Milzentfernung.

Albumine

Die Ausgangswerte mit 57,0 und 59,4 Relativ-% bei den Benignen liegen etwas höher als die der Malignen mit 56,0 und 57,9 Relativ-%. Auf den ACTH-Stress zeigen die beiden Gruppen ein entgegengesetztes Verhalten. Während der Infusion erfolgt bei den Malignen ein Absinken der Werte um 2,7 Relativ-%, bei den Benignen ein Anstieg um 3,8 Relativ-%, so dass sich eine Differenz von 8 Relativ-% zwischen beiden ergibt. Am Tage darauf sehen wir wieder eine entgegengesetzte Reaktion der Gruppen: ein Absinken der Werte bei den Malignen, ein Ansteigen bei den Benignen. Hier kommt es zu einer Überschneidung beider Kurven, so dass die Albuminfraktion der Benignen an diesem Tage um 2 Relativ-% niedriger liegt als bei den Malignen. Am zweiten Tage nach der ACTH-Infusion erfolgt bei den Gutartigen eine Erhöhung des Albuminwertes bis auf 62,2 Relativ-%, bei den Bösartigen ein geringer Abfall auf 58,8 Relativ-%.

Gamma-Globuline

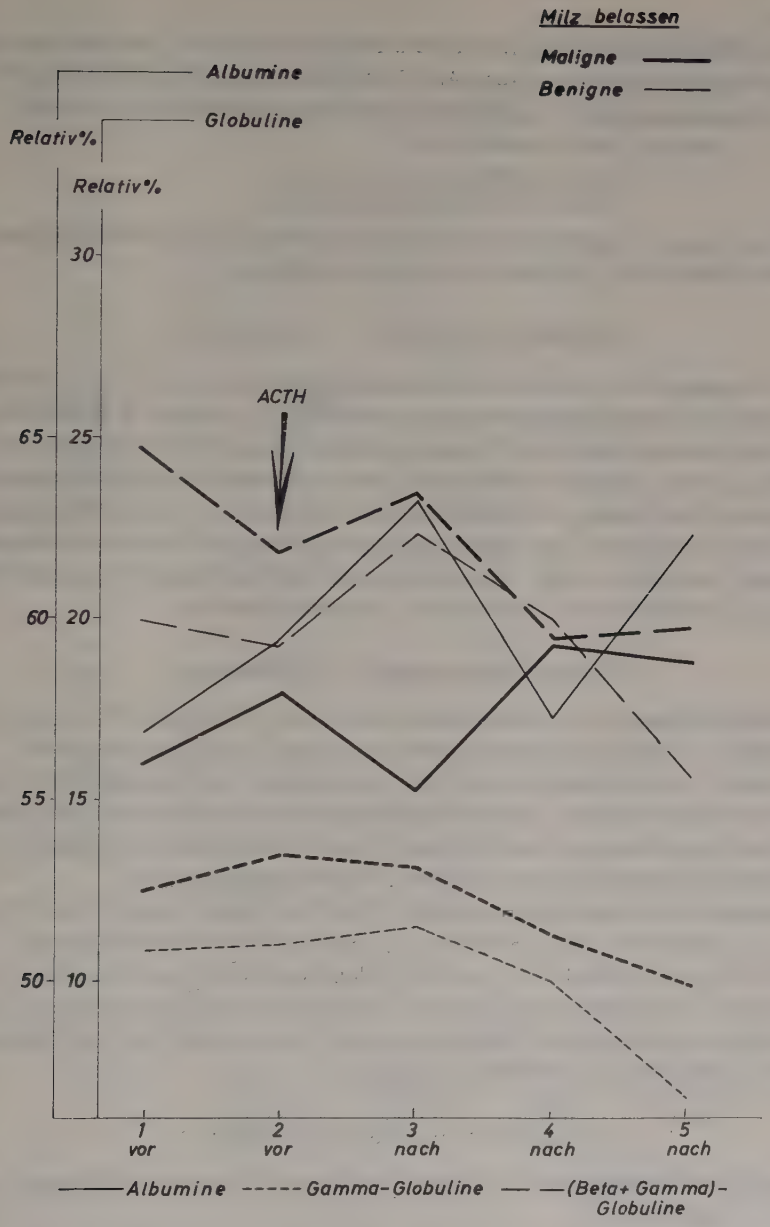
Die Gamma-Globulinfraktion zeigt bei den Malignen mit 12,5 und 13,5 Relativ-% normale bis leicht erniedrigte Ausgangswerte, bei den Benignen mit 10,9 und 11,0 Relativ-% das Vorliegen einer Hypogamm -Globulinämie.

In ihrer Reaktion auf den ACTH-Stress sind kaum Unterschiede zwischen beiden Gruppen festzustellen. Während der Infusion erfolgt bei den Benignen ein ganz geringes Ansteigen der Werte, bei den Malignen ein minimaler Abfall. An den folgenden zwei Tagen zeigen beide Gruppen eine absteigende Tendenz, die bei den Benignen am zweiten Tage deutlicher ist, so dass bei dieser Patientengruppe der Wert von 6,8 Relativ-% gegenüber einem Wert von 9,8 Relativ % bei den Malignen erreicht wird.

Summe aus Beta- und Gamma-Globulinen

Die Beta-Globulinanteile schwanken bei beiden Patientengruppen innerhalb der normalen Grenzen. Dadurch, dass bei den Benignen während der Infusion die Werte um 2,7 Relativ-% ansteigen, bei den Malignen jedoch nur um 1,5 Relativ-%, erfolgt eine Annäherung der Kurven. Der Abfall der Beta-Globulinfraktion um 2,1 Relativ-% bei den ersteren und um 0,8 Relativ-% bei den letzteren bedingt, dass am Tage danach die Summe der Beta- und Gamma-Globulinfraktionen bei den Malignen geringer ist als bei den Benignen. Am zweiten Tage nach der Infusion liegen die Gutartigen wegen des steilen Abfalls der Gamma-Globuline und eines zusätzlichen Absinkens der Beta-Globuline mit 15,8 Relativ-% um 3,9 Relativ-%

Abb. 8


Milz belassen
Maligne
Benigne
Albumine
Globuline
Relativ%
Relativ%
30
25
20
15
10
65
60
55
50
ACTH
1 vor
2 vor
3 nach
4 nach
5 nach
Albumine
Gamma-Globuline
(Beta+ Gamma)-Globuline

niedriger als die Malignen, bei denen ein Anstieg in der Beta-Globulinfraktion erfolgt.

Beurteilung:
Wegen der höheren Albuminanteile sind die Benignen gegenüber den Malignen als prognostisch günstiger zu beurteilen. Auf Grund der Gamma-Globulinwerte scheinen die Malignen gegenüber den Benignen eine bessere Abwehrlage zu zeigen.

C) Alpha-1-Globuline (Abb. 9)

Bei der Besprechung der Alpha-1-Globuline wollen wir wieder eine Besprechung der Gruppen in der gleichen Reihenfolge vornehmen.

1. Maligne: Milz entfernt - Milz belassen

Die Ausgangswerte liegen bei den Milzbelassenen (8,9 und 9,5 Relativ-%) um 1,2 Relativ-% höher als bei den Milzentfernten (7,7 und 8,3 Relativ-%).

In ihrer Reaktion auf den ACTH-Stress unterscheiden sie sich insofern, als nach einem parallel erfolgten Absinken der Werte während der ACTH-Infusion ein Ansteigen der Fraktion um 1,7 Relativ-% auf 11,0 Relativ-% am ersten Tage danach und am folgenden Tage ein Absinken auf 9 Relativ-% bei den Milzbelassenen erfolgt, während bei den Milzentfernten ein kontinuierlicher schwacher Anstieg bis auf einen Wert von 8,6 Relativ-% zu beobachten ist.

2. Benigne: Milz entfernt - Milz belassen

Die Ausgangswerte der Milzentfernten (8,0 und 9,1 Relativ-%) liegen ungefähr doppelt so hoch wie die der Milzbelassenen (4,0 und 5,4 Relativ-%).

In ihrem Verhalten nach dem ACTH-Stress zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen beiden Gruppen: bei den Milzbelassenen deutliche Ausschläge, während bei den Milzentfernten kaum Veränderungen zu sehen sind. Ausserdem sind die Reaktionen am zweiten Tage nach der Infusion entgegengesetzt.

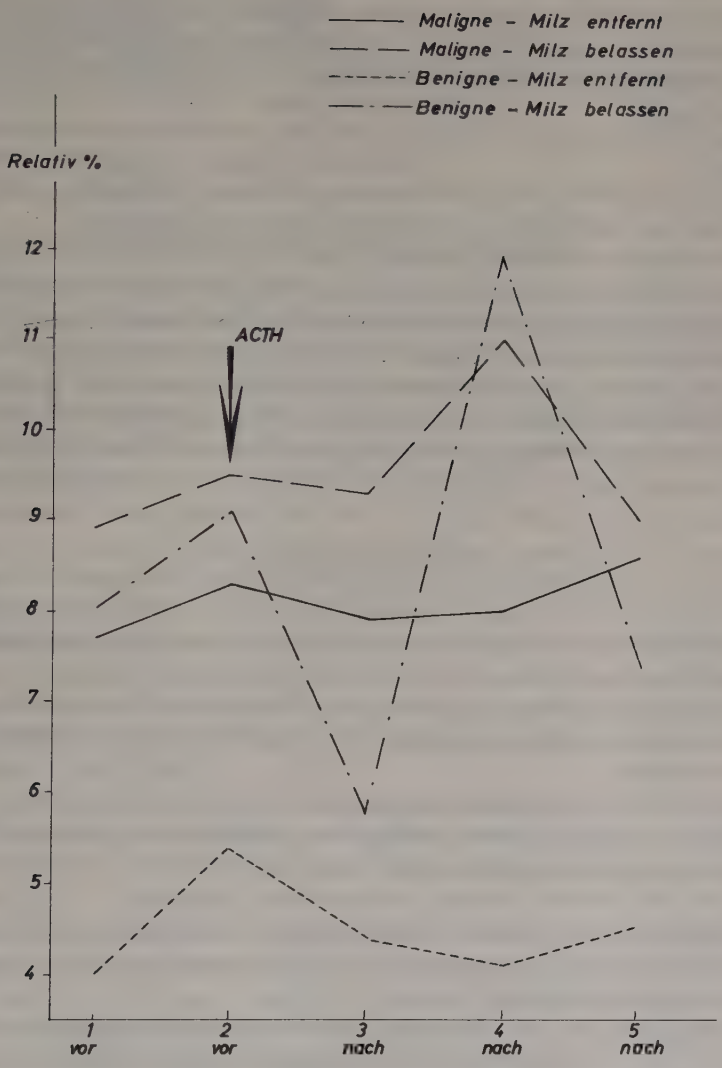
Während der Infusion erfolgt bei den Milzentfernten ein Absinken der Fraktion um 3,3 Relativ-% auf 5,8 Relativ-%, bei den Milzbelassenen nur um 1 Relativ-% auf 4,4 Relativ-%. An den beiden folgenden Tagen steigen die ersteren steil auf 11,9 Relativ-% und fallen dann wieder auf 7,4 Relativ-%, während die letzteren nur geringe Veränderungen mit einem Abfall von 0,3 Relativ-% und einem Anstieg von 0,4 Relativ-% zeigen.

3. Milz entfernt: Maligne - Benigne

Die beiden Ausgangswerte zwischen den Gruppen zeigen eine Differenz von 3,7 und 2,7 Relativ-%.

Die Reaktion auf den ACTH-Stress lässt kaum Unterschiede erkennen. Bei beiden Gruppen erfolgen nur kleine Ausschläge. Am zweiten Tage nach der ACTH-Infusion liegen sie jeweils etwa auf dem gleichen Niveau ihrer Ausgangswerte.

Abb.9


Alpha-1-Globuline
Maligne - Milz entfernt
Maligne - Milz belassen
Benigne - Milz entfernt
Benigne - Milz belassen
Relativ %
12
11
10
9
8
7
6
5
4
ACTH
1 vor
2 vor
3 nach
4 nach
5 nach

4. Milz belassen: Maligne - Benigne

Die Ausgangswerte zeigen zwischen beiden Gruppen nur ganz geringe Unterschiede.

In ihrer Reaktion auf den ACTH-Stress sehen wir, wie bei den Milzentfernten ein paralleles Verhalten beider Gruppen. Gegenüber den Milzentfernten zeigen sie jedoch deutlichere Ausschläge. Innerhalb der Gruppe der Milzbelassenen erfolgen bei den Benignen, wie schon oben erwähnt, viel grössere Schwankungen als bei den Malignen.

Beurteilung:

Die Entfernung der Milz scheint eine Abnahme der Alpha-1-Globuline zur Folge zu haben, die bei den Benignen deutlicher ist als bei den Malignen.

Hohe Alpha-1-Werte bei malignen Erkrankungen sprechen u.E. für eine günstige Vitalitätslage des Patienten, so dass sich für die malignen Milzbelassenen eine bessere Beurteilung als für die malignen Milzentfernten ergibt.

Beim Vergleich der Abbildungen 9 und 10 können wir eine weitgehende Abhängigkeit der Alpha-1-Globuline von den Glukokortikoiden insofern feststellen, als ein Ansteigen der Hormone einem Abfall der Fraktion entspricht und umgekehrt. Dies gilt nur bedingt für die Milzentfernten. Die eindeutig höheren Ausschläge bei den Milzbelassenen gehen mit grösseren Schwankungen der Glukokortikoide parallel.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen einer Nachuntersuchung überprüften wir das Serumeiweissbild von 27 männlichen und weiblichen Patienten mit Hilfe der Mikroelektrophorese nach Antweiler.

Auf Grund des erfolgten operativen Eingriffs ergab sich eine Einteilung unseres Patientengutes in Milzbelassene (12 Fälle) und Milzentfernte (15 Fälle) mit je drei Untergruppen.

Anhand einer ACTH-Belastung sollte untersucht werden, inwieweit sich Milzentfernte von Milzbelassenen unterschieden; insbesondere wollten wir Unterschiede zwischen Karzinomträgern, denen die Milz entfernt werden musste, und solchen, bei denen die Milz belassen werden konnte, feststellen.

Die Überprüfung der Nebennierenrindenfunktion erscheint uns für die Beurteilung der Vitalitätslage als unerlässlich. Die Ergebnisse wurden bei der Besprechung in allen Patientengruppen ergänzend zitiert.

Zunächst erfolgte eine Besprechung der einzelnen Patientengruppen in Bezug auf Alter, Art des operativen Eingriffs, postoperativem Verlauf und Zustand zur Zeit der Nachuntersuchung.

Daran schloss sich eine Besprechung der Ergebnisse nach Patientengruppen wie folgt an:

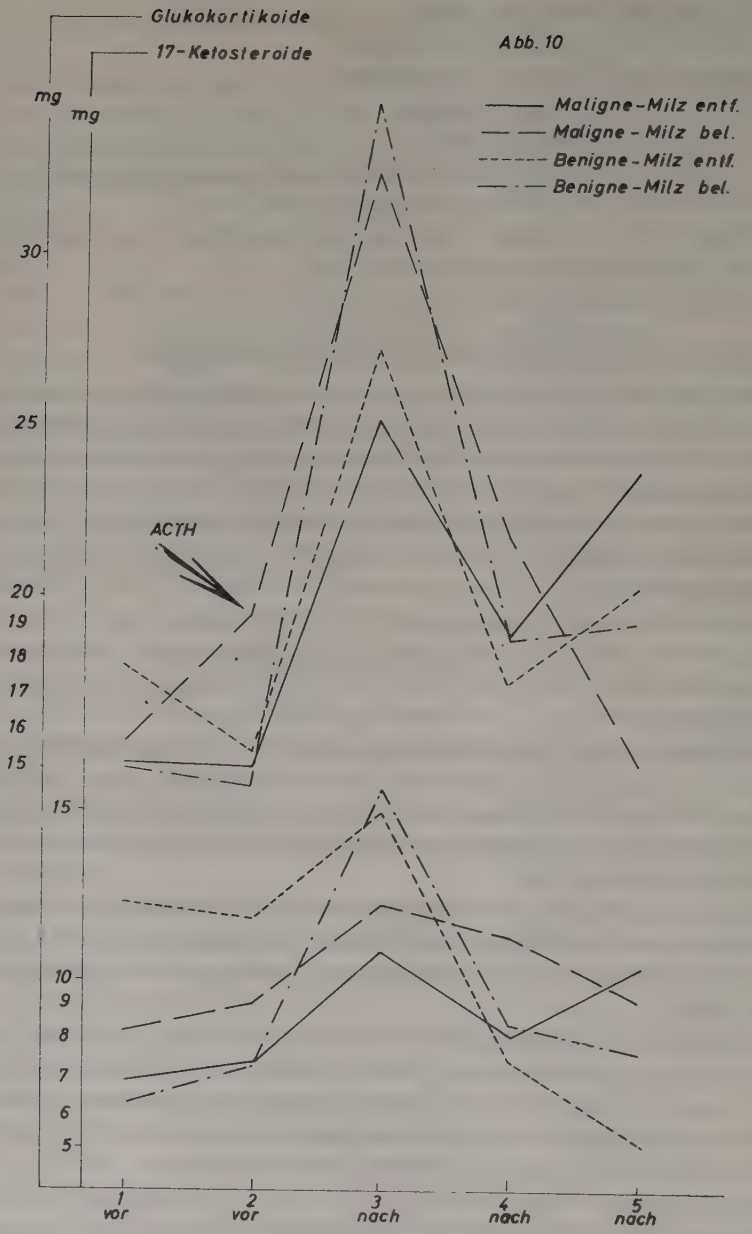
1. Besprechung je einer milzentfernten und milzbelassenen Gruppe, bei denen kein Magenleiden vorlag.

2. Gegenüberstellung der vier Patientengruppen nach Kardia- und Magenresektion, anhand von Abbildungen wie folgt:
   a) Maligne: Milz entfernt - Milz belassen
   b) Benigne: Milz entfernt - Milz belassen
   c) Milz entfernt: Maligne - Benigne
   d) Milz belassen: Maligne - Benigne

   Dabei stellten wir folgende Untersuchungsergebnisse einander gegenüber:
   1. Gesamteiweiss und Hormonausscheidung (Abb. 1-4)
   2. Verhältnis der Albumine zu den Gamma-Globulinen und zu der Summe aus Beta- und Gamma-Globulinen (Abb. 4-8)
   3. Alpha-1-Globuline (Abb. 9)

Unsere Untersuchungen führten zu folgenden Ergebnissen:

1. Sowohl die benignen als auch die malignen Milzbelassenen unterschieden sich von den Milzentfernten durch eine bessere Nebennierenrindenfunktion (Abb. 10).
2. Die Höhe des Gesamteiweisses zeigt keine Abhängigkeit von den Hormonausscheidungsgrössen. Nach der ACTH-Infusion ergibt sich jedoch für die Milzentfernten insofern ein paralleles Verhalten zu den Glukokortikoiden, als ein Ansteigen der Hormonwerte einem Abfall des Gesamteiweisses entspricht und umgekehrt (Abb. 3).
3. Der Abfall des Gesamteiweisses nach der ACTH-Infusion zeigt bei den Milzbelassenen eine normale Reaktion (Abb. 4). In beiden Gruppen der Milzentfernten steigen die Gesamteiweisswerte nach der ACTH-Belastung hingegen deutlich an (Abb. 4).
4. Die Albumine zeigen bei den benignen Milzbelassenen normale Werte (Abb. 6 und 8), bei den benignen Milzentfernten sind sie deutlich erhöht (Abb. 6 und 7). Bei den malignen Milzbelassenen beobachten wir leicht erniedrigte Albuminwerte (Abb. 5 und 8), während sie bei den malignen Milzentfernten stark erniedrigt sind (Abb. 5 und 7).
5. Die Alpha-1-Globuline liegen bei den benignen Milzentfernten auffallend niedrig. Bei den Malignen ergibt sich auf Grund der höheren Alpha-1-Globulinewerte für die Milzbelassenen eine günstigere Vitalitätslage als für die Milzentfernten (Abb. 9).
6. Der Abfall der Gamma-Globuline auf den ACTH-Stress zeigt bei den Milzbelassenen eine normale Reaktion (Abb. 8). Bei den Milzentfernten erfolgt in beiden Gruppen ein deutlicher Anstieg der Fraktion. Auf Grund der hohen Beta- und Gamma-Globulinwerte müssen die malignen Milzentfernten ungünstiger beurteilt werden als die malignen Milzbelassenen (Abb. 5).
7. Auf Grund unserer Untersuchungsergebnisse können wir aussagen, dass die Entfernung der Milz bei Karzinomträgern eine Herabsetzung der Reaktionslage zur Folge hat. Diese Behauptung stützt sich auf folgende Untersuchungsergebnisse:
   1. Unzureichende Nebennierenrindenfunktion.
   2. Regelwidriges Verhalten, sowohl des Gesamteiweisses als auch der Gamma-Globulinfraktion nach dem ACTH-Stress.


Glukokortikoide
17-Ketosteroide
mg
mg
Abb. 10
Maligne-Milz entf.
Maligne-Milz bel.
Benigne-Milz entf.
Benigne-Milz bel.
30
25
ACTH
20
19
18
17
16
15
15
10
9
8
7
6
5
1 vor
2 vor
3 nach
4 nach
5 nach

3. deutliche Hypalbuminämie.
4. Hyperbeta- und Gamma-Globulinämie.
5. gegenüber den malignen Milzbelassenen geringere Alpha-1-Globulinwerte.

Herrn Professor Dr. ZENKER darf ich sehr danken, dass er mir die Möglichkeit gab, an seiner Klinik meine Dissertation durchzuführen.

Herrn Professor Dr. HARTENBACH danke ich für die Überlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung bei der Ausarbeitung der Dissertation.

IV. LITERATURVERZEICHNIS

1. Begemann H., Gehle W.:
Die Auswirkungen der posttraumatischen Splenektomie
Dtsch. Med. Wschr. 84, 1959, 10

2. Bennhold H.: Bluteiweisskörper im Regulationsgeschehen
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1953, 135

3. Burckhardt R.: Neue Ergebnisse über Funktionen und Erkrankungen der Milz.
Münch. Med. Wschr. Jahrg. 102, Heft 2, S. 124

4. Burckhardt, W: Atlas und Praktikum der Dermatologie und Venerologie S. 59

5. Chwalla R.: Die Überfunktionen der Nebennieren 1955, S. 106

6. Cramer J.: Die Erkrankungen der Milz.
Vorträge aus der praktischen Medizin, 1948

7. Dening H.: Lehrbuch der Inneren Medizin, 1961, Band I:
Immuntherapie und Prophylaxe (S. 12)
Krankheiten des Blutes (S. 324-400)

8. Eduards H.C.: The Practice and Consequences of Splenectomy.
The Lancet 6689, 1951, S. 601-604

9. Eichholtz: Lehrbuch der Pharmakologie 1957, S. 152, 314, 416

10. Fass H.: Einfluss der Milz auf die corticotrope Partialfunktion der Hypophyse.
Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 125, 1955 S. 540-551.

11. Fresen O.: Das retotheliale System.
Dtsch. Med. Wschr. 46, 1960, S. 2009-2016

12. Germer W.D., Kühne G.:
Über das Antikörpermangelsyndrom
Die Med. Welt, Nr. 26, 1960, S. 1439-1442

13. Hamperl H.: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie 1960, S. 44-52, 165, 360-364

14. Handbuch der Inneren Medizin 1955, Band VII:
S. 153 Physiologie der Nebennierenrinde; S. 160 Eiweissstoffwechsel.

15. Hartenbach W.: Über die Erkennung einer prä- und postoperativen Nebenniereninsuffizienz, deren Bedeutung und Behandlung.
Med. Klinik 1958, S. 491-494

16. Heilmeyer L.: Die hämatologischen Indikationen zur Splenektomie und ihre pathogenetischen Hintergründe.
Münch. Med. Wschr. 1960, Jahrg. 102, Heft 3, S. 117-123, Heft 4, S. 193-196.

17. Küchel: Berichterstatter der 66. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin in Wiesbaden vom 25.-28.4.1960.
Die Med. Welt, Nr. 21, 1960.

a) 1149 Schultze H.E.
Plasmaproteinforschung im Zeichen des Eiweissstrukturproblems.

b) 1150 Miller L.
Die Blutserumeiweisskörper, ihre Entstehungsorte, ihre Speicherung und ihr Stoffwechsel.

c) 1150 Felix K. Die Funktion der Serumproteine.

d) 1152 Grabar P.
Die Rolle der Serumeiweisskörper bei der humoralen Abwehr.

e) 1152 Riva G. Die klinische Bedeutung des Serumeiweissbildes.

f) 1153 Wuhrmann F.
Plasmaproteine und weisse Blutzellen.

g) 1156 Maurer W.
Übersicht über die Grösse des Eiweissstoffwechsels der einzelnen Gewebe und Zellen des Organismus.

h) 1157 Pezold A.
Die Lipoproteide des Blutserums und ihre klinische Bedeutung.

i) 1158 Grönwall A.
Die klinische Bedeutung der Glukoproteide

k) 1158 Barandum S.
Defektdysproteinämien

l) 1161 Grau H. Prinzipielles und Vergleichendes über das Lymphgefässsystem.

m) 1161 Földi M.
Physiologie und Pathologie des Lymphkreislaufes.

n) 1163 Witte S., Schricker K. Th.
Mikroskopische Lebendbeobachtung an Lymphgefässen.

o) 1163 Scheurlen
Elektrophoretische Methoden zur Serumproteinanalyse.

p) 1164 Peeters
Methodische Fortschritte auf dem Gebiete der bidimensionalen Elektrophorese.

q) 1165 Isliker Immunbiologische Methoden

r) 1165 Hölzer
Die trägerfreie, präparative Durchlaufelektrophorese in ihrer klinischen Anwendung.

s) 1167 Südhot
Das Verhalten der Glykoproteide innerhalb der einzelnen Serumeiweissfraktionen bei verschiedenen Erkrankungen.

t) 1167 Zach, Zimmermann, Müller
Über die Reaktionsgeschwindigkeit und Lokalisation der Mukoproteine im menschlichen Serum.

u) 1172 Gross R.
Pathophysiologie und Klinik der Thrombozytopathien.

v) 1174 Toenis H.
Verhalten der Serumproteine bei entzündlichen und malignen Erkrankungen der Lunge.

18. Kyriakis L.: Experimentelle Studien über die Beziehungen der Milz zu Funktionen der Genitalorgane.
Klin. Wschr. 19, 1940, S. 304-305.

19. Learmonth J.: The Surgery of the Spleen.
Brit. Med. Journ., 14.7.1951, S. 67.

20. Maingot R.: Splenectomy, Indications and Technique.
The Lancet, Vol. 262, S. 625.

21. Mayer Berichterstatter der 77. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie in München vom 20.-23.4.1960.
Die Med. Welt, Nr. 21, 1960.

a) 1126 Lembke W.
Allergie in chirurgischer Hinsicht.

b) 1127 Schleiffarth
Pathophysiologie und Klinik.

c) 1129 Zwicker M.
Milzexstirpation bei hämolytischen und splenopathischen Erkrankungen.

d) 1129 Gütgemann
Milzexstirpation beim Portaderhochdruck.

e) 1129 Hartenbach
Bedeutung der Entfernung der Milz bei bösartigen Leiden.

f) 1129 Ungeheuer
Das Problem der Postsplenektomieblutungen.

22. Masshoff W.: Über Reaktionen des lymphatischen Gewebes.
Die Med. Welt, Nr. 26, 1960, S. 1393-1402.

23. Müting: Berichterstatter des Saarländisch-Pfälzischen Internistenkongresses vom 25.-27.5.1960 in Bad Dürkheim.
Die Med. Welt, Nr. 21, 1960.

1177 Kossmann Die Bedeutung des Serumeiweissbildes im Ablauf der Lungentuberkulose.

24. Pschyrembl Klinisches Wörterbuch 1959.

25. Riva G. Das Serumeiweissbild 1957.

26. Rooda Splenektomie
Med. Diss. Groningen 1953

27. Splenenctomy . Leading Article.
Brit. Med. Journ. 14.7.1951, S. 101.

28. Stöhr/v. Möllendorff:
Lehrbuch der Histologie 1959.
(Histologie der Milz)

29. Studnitz W.: Über die Verminderung der Alpha-Globuline im menschlichen Serum.
Klin. Wschr. 34. Jahr., Heft 13/14, 1. April 1956

30. Walker R.M.: The Pathologie and Treatment of Portal Hypertension.
The Lancet, Vol. 262, S. 729, 1952.

31. Weise H., Lohse H.:
Plasmazellen und Serumproteine.
Blut, Heft 2, S. 108, 1956.

32. Welch, S.C., Dameshek:
"Emergency", Splenectomy?
Surg. Gyn. Obst. 95, 521, 1952.

33. Whitby L.: The Surgery of the Spleen.
The Lancet, Vol. 262, Nr. 6709, S. 623, 1952.

34. Wolf: Einführung in die Innere Medizin 1960. S.284-310.

35. Wuhrmann und Wunderly: Die Bluteiweisskörper des Menschen 1957.

36. Zöllner N.: Physik, Physiologie und Klinik der Plasmaproteine. Med.Monatsschr. Heft 10, 1950.

37. Zwicker M.: Splenektomie bei Thrombozytopenien Die Med.Welt, Nr.13, 1961, S.651.

LEBENSLAUF

Am 12. April 1934 wurde ich als Tochter des Telegraphenwerkführers Carl Th. Petersen und seiner Ehefrau Luise, geb. Mahns, in Flensburg geboren.
Von 1940-1944 besuchte ich die Grundschule in Heide/Holstein und anschliessend die dortige Oberrealschule, wo ich am 13. Februar 1954 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommer-Semester 1955 begann ich mit dem Studium der Naturwissenschaften an der Universität Hamburg und wechselte im darauffolgenden Winter-Semester zur medizinischen Fakultät über. Am 12. März 1959 bestand ich in Hamburg die Ärztliche Vorprüfung. Seit dem Sommer-Semester 1959 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Das Staatsexamen beendete ich am 6. 12. 1962 in München.